

Г. Е. БАТРАК

Б **О** **Л** **Ь,**
Ш **О** **К,**
Н **А** **Р** **К** **О** **З**

„СДОРОВИ“

Е
(О НАПРА
ГО

Г. Е. БАТРАК

БОЛЬ, ШОК, НАРКОЗ

(О НАПРАВЛЕННОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ПРИМЕРЕ МОРФИНА)

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗДОРОВ'Я»

Киев—1965

617.01
Б28

В монографии с позиций диалектического материализма в историческом аспекте освещена проблема боли, шока и наркоза, занимающая и ныне внимание ученых всего мира. Особое место в книге занимает метод лекарственных воздействий на кору и центры головного мозга.

Книга рассчитана на широкий круг научных работников: физиологов, фармакологов, клиницистов и патологов, а также практических врачей и фармацевтов.

КИЕВСКАЯ ФАБРИКА НАБОРА

У
тав
лив
нем
эта
гети
фин
знач
ним
мер
нак
наст
фак
углу
код
чей
вани
разл
Н
рые
лени
соот
нить
перс
отве
морф
ства
деят
ские
пред
морф
свяш

1*

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Предисловие | 3 |
| Введение | 5 |
| I Источники получения морфина | 13 |
| II Химия морфина | 19 |
| III Внешняя картина реакции животных и человека на введение морфина | 28 |
| IV Влияние морфина на рефлекторную деятельность центральной нервной системы | 36 |
| V Действие морфина на центральную регуляцию вегетативных функций | 57 |
| Влияние морфина на зрачок | — |
| Действие морфина на центральную регуляцию дыхания | 58 |
| О влиянии морфина на аппарат кровообращения | 63 |
| Влияние морфина на желудочно-кишечный тракт | 68 |
| О влиянии морфина на обмен веществ | 76 |
| VI Судьба морфина в организме | 87 |
| VII Морфин и боль | 93 |
| VIII Морфин и шок | 108 |
| IX Морфин и наркоз | 130 |
| X Острое отравление морфином и его лечение | 152 |
| XI Морфинизм и лечение морфинистов | 173 |
| XII Показания и противопоказания к назначению морфина | 187 |
| Заключение | 189 |
| Указатель литературы | 192 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учение о боли и болеутоляющих средствах продолжает оставаться в центре внимания биологов и врачей. Среди обезболивающих средств морфин, при всех его недостатках, по-прежнему занимает ведущее место и практически используется как эталон для сравнительной оценки эффективности других анагетиков. Поэтому изучение фармакодинамических свойств морфина имеет не только частное, но и общее, принципиальное значение, поскольку при этом создаются предпосылки для понимания как природы самой боли, так и тех общих закономерностей, которые лежат в основе механизма аналгезии. Однако экспериментальная разработка проблемы морфина в настоящее время идет быстрее, чем обобщение добываемых фактов. Такое положение, естественно, тормозит дальнейшее углубление и уточнение существующих представлений о фармакодинамических свойствах морфина, лишая практических врачей научных предпосылок для более рационального использования этого препарата с целью профилактики и терапии при различных заболеваниях.

Настоящий труд представляет собой попытку обобщить старые и новые наблюдения с тем, чтобы теоретические представления о фармакодинамических свойствах морфина привести в соответствие с фактами. Это позволит, с одной стороны, уточнить показания к его назначению, а с другой — откроет новые перспективы для дальнейшей разработки этой проблемы. В соответствии с этим в работе приводятся данные о происхождении морфина, его химической природе и физико-химических свойствах, а также характеристика его действия на рефлекторную деятельность животных и человека и отдельные физиологические системы организма. При этом мы не ставили себе задачей представить полную сводку фактов, относящихся к проблеме морфина. Клинические и экспериментальные исследования, посвященные морфину, почти необозримы, о чем свидетельствует.

в частности, монография Кругера, Эдди и Самволта (H. Krueger, N. B. Eddy and J. M. Sumwalt, 1941).

Анализ приведенных нами фактов с позиций исторического метода позволил установить между ними новые связи и, таким образом, ближе подойти к пониманию закономерностей, которые лежат в основе замечательной способности морфина утолять боль. При этом мы не могли обойти вопроса о способности морфина повышать выносливость организма при шоке, во время наркоза, а также и таких явлений, как пристрастие и привыкание к морфину, природа которых до сих пор остается неясной.

Мы будем весьма признательны всем тем, кто выскажет в адрес нашей работы свои критические замечания и добрые советы.

1964 г.

Г. Е. БАТРАК

оп
эт
бы
щ
то
пр
бо
что
ро
I
асс
вы
одн
Е
док
в ч
щен
под
Эт
бол
мом
рал
И
мех
фар
оце
С
О
мед
пока
мич
но
в ка
врач
стол
врем
(193
непр
Тут

ВВЕДЕНИЕ

С тех пор, как ганноверский аптекарь Сертюрнер выделил из опия чистые кристаллы морфина, прошло более 150 лет. За это время клиническими и экспериментальными наблюдениями было накоплено огромное количество данных, характеризующих морфин как одно из наиболее замечательных средств, которыми располагает современная медицина. В 1910 году был произведен анкетный опрос врачей с просьбой назвать 10 наиболее ценных лекарственных средств. Анализ ответов показал, что по частоте упоминания морфин в этом десятке занял второе место между эфиром и наперстянкой.

В 1945 году редакция журнала Американской медицинской ассоциации снова обратилась с таким же вопросом к наиболее выдающимся клиницистам. На этот раз морфин также занял одно из первых мест, а именно: четвертое место.

Вместе с тем нужно сказать, как это не покажется парадоксальным, что многие стороны его влияния на организм и, в частности, механизм болеутоляющего действия и до настоящего времени остаются неясными. Образно говоря, морфин, подобно сказочному сфинксу, по-прежнему хранит свою тайну. Это объясняется, с одной стороны, необычайной сложностью болевых ощущений, а с другой — не менее сложным механизмом действия морфина на рефлекторную деятельность центральной нервной системы.

История медицины свидетельствует о том, что серьезной помехой на пути к пониманию механизма действия тех или иных фармакопрепаратов является неправильная односторонняя оценка их фармакодинамических свойств.

Сказанное выше в полной мере относится и к морфину.

Опыт практической медицины и, в частности, опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 годов показывает, что неправильное представление о фармакодинамическом профиле морфина и механизме его действия неизбежно ведет к ошибкам при оценке показаний к его назначению в качестве терапевтического средства. Так, например, многие врачи, рассматривая морфин как наркотик, назначают его при столбняке в качестве противосудорожного средства. В свое время против такого назначения резко восставал В. В. Савич (1935), который указывал, что «...у нас морфий часто назначают неправильно, дают его при tetanus'e, отравлении стрихнином. Тут показаны хлорал, магний и тому подобные наркотики».

Френер (1931) и некоторые другие, рассматривая морфин как наркотик, горячо рекомендует его при судорожных состояниях беременных, хотя в литературе имеются указания на то, что морфин сам по себе способен вызывать или провоцировать Status epilepticus (Галкин — W. S. Halkin, 1931). Стерхейм (Starcheim, 1933) также назначал морфин при Status epilepticus, в результате чего потерял всех своих пациентов и в дальнейшем вместо морфина с успехом применял сернокислую магнезию.

По данным Военно-медицинского музея Вооруженных Сил СССР (ВММ), «наркотические средства при лечении столбняка,— как пишет В. Н. Шейнис (1951),— применялись в 90% случаев. При этом морфин и пантопон были использованы в 18,7% случаев, хлоралгидрат — в 5,7%, эфир и хлороформ — в 0,34%, алкоголь — в 0,39%, гексенал — в 1,2%, веронал, люминал и другие — в 0,22%, сернокислая магнезия — в 2,6% всех случаев, когда назначались наркотики. В остальных случаях пользовались комбинацией этих препаратов, чаще всего опия и хлоралгидрата (71,5%)».

Мы привели эти данные, чтобы показать, что при лечении столбняка морфин относился к категории наркотиков и назначался чаще, чем истинные наркотические препараты. Однако, как и следовало ожидать, препараты опия — морфин и пантопон — при лечении столбняка «не оказывают выраженного благотворного действия» (В. Н. Шейнис, 1951). В противоположность этому применение типичных наркотиков (хлороформ, хлоралгидрат и др.) давало более надежные результаты. Такое заключение автора не должно вызывать удивления, так как морфин не является истинным наркотиком и считается таковым только по недоразумению.

Наблюдения показали, что успокаивающее действие морфина при столбнячном возбуждении наблюдалось только при введении его больным в количествах, превышающих в 5—6 раз обычные терапевтические дозы. Между тем во время Великой Отечественной войны при лечении столбняка применялись, как правило, обычные терапевтические дозы (С. В. Висковский, И. Б. Клионский и др.).

Возможность ошибочного назначения морфина в связи с неправильным пониманием его фармакодинамических свойств подтверждается и другими авторами. Так, например, во время Великой Отечественной войны, кроме столбняка, морфин применялся также и при психомоторном возбуждении, причиной которого было отравление организма этиловой жидкостью и свинцовым бензином. При этом оказалось, что такое назначение не только не купировало приступов психомоторного возбуждения, но даже усиливало их и ухудшало состояние больных. Наркотики (люминал, веронал, мединал и др.), как и при

лечении столбняка, оказались более эффективными (И. Г. Равкин, 1949). Эти факты лишний раз свидетельствуют о том, что переоценка существующих представлений о фармакодинамических свойствах морфина является актуальной и диктуется не только теоретическими соображениями, но и практикой советского здравоохранения.

При изучении фармакодинамических свойств морфина прежде всего нужно иметь в виду, что он как химический раздражитель является препаратом особого рода. Его нельзя отнести ни к стимуляторам, ни к наркотикам, так как он является «двуликим Янусом» и сочетает в себе свойства как тех, так и других. В самом деле, при действии на центральную нервную систему морфин ведет себя вначале как стимулятор, т. е. облегчает нервные процессы, повышает рефлексы, усиливает напряжение обмена веществ и вызывает другие сдвиги, лежащие в основе того трудно передаваемого состояния, которое называется морфийной эйфорией. Однако в дальнейшем, по мере нарастания его действия на организм, наряду с признаками, характеризующими облегчение нервных процессов, наступают такие явления, как общее двигательное успокоение, дрема и сон, т. е. признаки торможения рефлекторной деятельности организма.

Типичные стимуляторы, как, например, кокаин, кофеин, стрихнин и другие ведут себя иначе. По мере нарастания их действия на организм признаки возбуждения центральной нервной системы все время нарастают вплоть до появления судорог без каких-либо признаков дремы и засыпания.

Общее двигательное успокоение, появление дремы и засыпание после введения в организм достаточных доз морфина послужили для Сертиорнера основанием назвать его именем мифического бога сна — Морфея и отнести к категории наркотиков.

Однако такая односторонняя квалификация морфина, не изменившая себя и в наши дни (Белвилль и сотр.— J. H. Beelville et al., 1962), является ошибочной. Сходство между морфином и наркотиками носит только внешний и односторонний характер, так как в их действии на центральную нервную систему как в первую, так и во вторую фазу имеются существенные различия.

Хорошо известно, что действие морфина на центральную нервную систему человека существенно отличается от наркотиков жирного ряда тем, что они уже вначале притупляют преимущественно общую чувствительность, парализуя центры, воспринимающие болевые ощущения. При этом высшие функции головного мозга и сознание могут оставаться еще незатронутыми и даже становятся более активными. Состояние эйфории, а также облегчение мышления сочетаются с двигательным

успокоением (Таппейнер — Н. Tarpeiner, 1901; Н. П. Кравков, 1925).

После введения в организм типичных наркотиков эйфория в первой фазе их действия может отсутствовать (хлороформ), а если она и имеет место, как, например, после приема алкоголя, то, в отличие от морфина, сопровождается не успокоением, а, наоборот, двигательным возбуждением (Гох и Крепелин — Hoch u. Kräpelin, 1895; Вильман — Wilman, 1897; Фрей — Frey, 1926). По мере нарастания действия наркотиков эйфория и двигательное возбуждение стихают, уступая место угнетению всех проявлений рефлекторной деятельности центральной нервной системы. В картине действия морфина во второй фазе, в отличие от наркотиков, можно наблюдать удивительное и на первый взгляд парадоксальное сочетание торможения двигательной активности организма с одновременным повышением рефлекторной возбудимости центральной нервной системы (Э. Крепелин, 1910; Н. П. Кравков, 1925). Такая картина наблюдается, в частности, при отравлении морфином собак и человека.

Таким образом, своеобразие морфина как химического раздражителя находит свое выражение в причудливом переплетении признаков возбуждения и торможения рефлекторной деятельности центральной нервной системы. Такой мозаичный характер реакции организма на введение морфина и составляет его главную тайну.

Многочисленные попытки разгадать этот фармакологический парадокс оказались несостоятельными, так как не выдержали испытания фактами. Сотни и тысячи работ, посвященные изучению морфина, могут служить скорее мерилom усилий, затраченных на его изучение, чем показателем глубины наших представлений о его фармакодинамических свойствах. Такое положение дает повод лишний раз вспомнить знаменитый афоризм Д. И. Писарева: «Слова и иллюзии гибнут, факты остаются»¹. Факты, независимо от того, когда они были получены, всегда сохраняют свою познавательную ценность и являются основной предпосылкой всякого научного познания. Без фактов невозможно построение подлинно научной теории, в данном случае — научно обоснованного представления о механизме действия морфина. Однако верным является и то, что факты сами по себе — это еще не наука, как бы их сумма ни была велика. Сами по себе факты не могут рассказать о скрытой в них тайне, о связях и закономерностях, которые лежат в их основе и управляют ими. Факты необходимо подвергнуть логической обработке, чтобы выплавить скрытую в них истину. Эту работу должен сделать ученый, естествоиспытатель. А. И. Герцен,

¹ Писарев Д. И. Собр. соч., 3-е изд., 1900, т. I, стр. 322.

удел
ствоз
межд
освет
Пр
дотьс
териз
ской
разр
причи
работ
ципов
при а
бщен
А.
тода
нибуд
значе
тины,
Мет
только
стано
лемой
При
морфи
систем
подхо
школ
морфи
ния в
морфи
органи
щих
Марм
попад
в отл
Таким
морфи
ную н
превра
свойст
макол
учиты
ствия
эта то

¹ Гер

уделявший большое внимание вопросам методологии естествознания, размышляя по этому поводу, говорит: «Если связь между фактами темна, надо замешать мышление в дело опыта, осветить мыслью то, что в нем темно»¹.

При изучении литературы, посвященной морфину, можно убедиться в том, что между огромным количеством фактов, характеризующих его фармакодинамические свойства, и их логической обработкой в настоящее время существует значительный разрыв. Нам кажется, что такое положение, помимо других причин, в значительной мере объясняется недостаточной разработкой методологических основ этой проблемы, т. е. тех принципов, которыми должен руководствоваться естествоиспытатель при анализе и сопоставлении научных фактов с целью их обобщения и познания лежащих в их основе закономерностей.

А. И. Герцен неоднократно и настойчиво указывал, что «метода в науке вовсе не есть дело научного вкуса или какого-нибудь внешнего удобства, что она, сверх своих формальных значений, есть самое развитие содержания,— эмбриология истины, если хотите».

Метод, как принцип подхода, имеет огромное значение не только при анализе уже добытых фактов, но также и при постановке новых мало изученных вопросов, связанных с проблемой морфина.

При изучении литературы, посвященной механизму действия морфина на рефлекторную деятельность центральной нервной системы, можно убедиться в том, что исследователи по-разному подходили к решению этой задачи. Представители химической школы в фармакологии при объяснении механизма действия морфина учитывали главным образом дозу и способ его введения в организм. Своеобразие реакции животных на действие морфина они связывали с химическими превращениями его в организме и образованием при этом новых продуктов, обладающих различным действием на центральную нервную систему. Марме (W. Marthe, 1883), например, допускал, что морфин, попадая в организм, превращается в оксидиморфин, который, в отличие от морфина, обладает возбуждающими свойствами. Таким образом, своеобразие реакции организма на введение морфина он объяснял одновременным действием на центральную нервную систему как самого морфина, так и продуктов его превращения, обладающих различными фармакодинамическими свойствами. Реактивные свойства организма в механизме фармакологических реакций представители химической школы не учитывали, что придавало их представлениям о механизме действия морфина односторонний характер. В настоящее время эта точка зрения представляет только исторический интерес.

¹ Герцен А. И. Письма об изучении природы, 1946, Огиз, стр. 25.

Теперь уже ясно, что при изучении фармакодинамических свойств морфина, помимо его структуры и физико-химических свойств, необходимо учитывать также реактивные свойства организма, который подвергается воздействию этого яда.

Многочисленные наблюдения, проведенные с учетом фактора реактивности организма, показали, что характер реакции на морфин зависит от вида и возраста животного, уровня развития и функционального состояния центральной нервной системы. Однако при учете этих данных многие стороны в механизме действия морфина и, в частности, природа мозаичной реакции организма на его действие остаются неясными. Многие авторы при описании фармакодинамических свойств морфина вообще обходят эти сложные вопросы. Другие пытаются дать им объяснение, но допускают при этом серьезные методологические ошибки.

То обстоятельство, что морфин является типичным нервным ядом, явилось поводом, чтобы приписать ему избирательное действие на те или другие отделы центральной нервной системы. Л. Витковский (1877), Э. Крепелин (1892, 1910), С. Амслер (1921, 1923), С. Сильвер (1930), Г. Мейер и Р. Готлиб (1940), М. П. Николаев (1941) и др. утверждают, что сферой приложения действия морфина как болеутоляющего средства является кора головного мозга. В противоположность этой концепции, В. В. Закусов (1953), А. В. Вальдман (1957), Такаги, Матсумура, Янаи и Огиу (Н. Takagi, M. Matsumura, A. Jamai and Ogiu, 1955) и др. полагают, что избирательное действие морфина сосредоточивается на центрах подкорковой области. При этом Янаи и др. допускают, что в зоне расположения ретикулярной формации имеются специальные механизмы, которые реагируют на действие морфина по-разному: одни из них при этом возбуждаются, другие, наоборот, угнетаются. Этим авторы пытаются объяснить фазовый и мозаичный характер реакции организма на действие морфина.

Наконец, некоторые полагают, что болеутоляющее действие морфина связано с возбуждением центров системы блуждающих нервов.

Наличие противоречий по вопросу о сфере приложения и характере действия морфина на центральную нервную систему свидетельствует о том, что этот вопрос остается еще неясным и требует дальнейшей разработки как в методологическом отношении, так и по существу. Вполне понятно, что при изучении этого вопроса односторонний подход не может привести к желаемой цели.

Трудно себе представить, чтобы морфин, циркулирующий в крови, мог оказывать локальное или последовательное действие на те или иные отделы центральной и периферической нервной системы. В действительности он оказывает свое влияние в рав-

ной мере на все отделы и приборы центральной нервной системы. Речь может идти лишь о том, что входящие в ее состав рефлекторные приборы, при прочих равных условиях, будут реагировать на действие морфина неодинаково в соответствии с градиентом или уровнем их функциональной подвижности.

К сожалению, следует сказать, что не всегда при трактовке фармакологических реакций и, в частности, при анализе реакции организма на действие морфина учитывается то чрезвычайно важное обстоятельство, что центральная нервная система, в соответствии с историей своего развития, представляет собою неодинаковое образование в морфологическом и функциональном отношении. «Организм животного, — говорит А. А. Ухтомский, — представляет собою совокупность возбуждаемых субстратов с наличием быстрых и медленных приборов».

Если говорить о центральной нервной системе, то нужно иметь в виду, что она также представляет собою совокупность древних и малолабильных, т. е. инертных, образований (подкорковые центры промежуточного мозга) и более новых отделов и приборов, обладающих высокой функциональной подвижностью (дыхательные центры, центры блуждающих нервов, кора головного мозга).

Только такой исторический подход к оценке реактивных свойств центральной нервной системы может служить надежной методологической основой для обобщения уже накопленных фактов по фармакодинамике морфина и дальнейшей плодотворной разработки этой проблемы.

При таком подходе к изучению действия морфина, естественно, необходимо изменить также и принцип постановки экспериментов: анализ нужно дополнять проведением синтетических наблюдений с одновременным учетом реакции на морфин не одного, а нескольких приборов или отделов центральной нервной системы и других функций организма. Такой поворот к проведению комплексных исследований уже совершается в связи с введением в практику фармакологического эксперимента метода условных рефлексов, электроэнцефалографии и других приемов. Наличие четких методологических предпосылок дает возможность проводить такого рода наблюдения целенаправленно и более плодотворно.

Анализ старых и новых фактов с позиций исторического метода убеждает нас в том, что реакция центральной нервной системы на действие морфина носит двухфазный характер.

В первой фазе, или в начальном периоде действия морфина, в реакцию вовлекаются высоко- и малолабильные приборы центральной нервной системы.

Однако реакция этих образований на действие морфина неодинакова. Высоколабильные образования и, в частности, кора головного мозга, более чувствительны к морфину и проявляют

большую степень возбуждения, чем малолабильные центры подкорковой области. Это ведет к относительному преобладанию тормозного процесса над возбудительным. Именно такой характер реакции больших полушарий головного мозга в первую фазу действия морфина сходный с анэлектротоном и является, по-видимому, физиологической основой морфийной аналгезии, развивающейся на фоне эйфории и общего двигательного успокоения.

При нарастающем действии морфина можно наблюдать переход фазы облегчения в наркотическую фазу. При этом малолабильные центры подкорковой сферы переходят из состояния возбуждения в состояние катодической депрессии, т. е. торможения, в то время, как возбуждение высоколабильных образований (центры блуждающих нервов, кора больших полушарий и др.) усиливается, о чем свидетельствует появление признаков повышенной возбудимости и судорожных явлений.

Таким образом, характерной чертой второй фазы является дивергенция, т. е. расхождение в реакции на морфин малолабильных центров подкорковой области и высоколабильных приборов коры и других центров. В результате это приводит к большей или меньшей деафферентации коры и к нарушению ее функциональных связей с центрами подкорковой области, как это имеет место при наркозе. Именно такой физиологический механизм и лежит, по-видимому, в основе мозаичной реакции организма на действие морфина, когда наряду с признаками возбуждения одновременно проявляются и признаки торможения деятельности центральной нервной системы. Литературные данные и наши собственные наблюдения дают основание думать, что такое представление о свойствах морфина и механизме его действия на центральную нервную систему является наиболее вероятным. Мы смеем надеяться, что оно окажется плодотворным и при дальнейшем изучении этой проблемы. Впрочем, как говорят, истина — дитя времени.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ МОРФИНА

Основным источником получения морфина является опий — засохший сок незрелых головок мака (*Papaver Somniferum* L.). П. М. Жуковский (1950) указывает, что род *Papaver* содержит более 100 видов, однако как масличное растение и источник «наркотиков» культивируется только один снотворный мак *Papaver Somniferum* L. В диком виде он не произрастает.

Ботаническому описанию различных видов и подвидов снотворного мака посвящена большая литература (Фрувирз — Fruwirth, 1904, 1924; Бларингхейм — M. Blaringham, 1907, 1923; В. К. Варлих, 1912; Раннингер — R. Ranninger, 1916; Каджинус — B. Kajanus, 1919; Лейк и Першед — M. Leake a. R. Pershad, 1920, 1922; Прзборовский — Przborsky, 1922; Вниллемин — P. Vnillemin, 1923; Макс Прохазка — Max Prochaska, 1926; Майк и Ямай — K. Miyake a. Y. Jmai, 1923, 1927; Н. А. Базилевская, 1928, и др.).

В настоящее время выделено восемь ботанико-географических культурных подвидов мака (табл. 1). В СССР разводятся наиболее продуктивные подвиды мака: Евразийский, Тянь-Шаньский и Тарбагатайский. Ведутся также исследования по возделыванию скороспелых видов мака, созревающих в Киргизии и Казахстане на 15—20 дней раньше обычного.

Отборный опий представляет собой тяжелую массу с острым запахом, легко крошится и растворяется в воде, не сгущается на холоде, плавится на солнце, при горении «не делает темнее свет светильника» (Авиценна). Опий с наличием посторонних примесей прозрачен, желтой окраски, обладает слабым запахом, при растворении окрашивает воду.

В народной медицине и в быту опий применялся с древнейших времен. В медицине он использовался как успокаивающее и снотворное средство, а в быту — для курения, чтобы забыться и уйти от действительной жизни в мир фантазии и грез.

Имя человека, впервые обнаружившего целебные свойства мака, затеряно в глубокой древности, а о самом маке и его появлении народ сложил множество сказок.

Древние греки и римляне пользовались опиумом как болеутоляющим и снотворным средством. «Когда Морфей, — говорили древние римляне, — хочет кого-либо усыпить или навеять на него приятные грезы, то он прикасается к нему только маковым цветком» (Н. Ф. Золотницкий).

Особенно большое количество опия потреблялось в средние века. Целебные свойства опия при многих, порою, мучительных заболеваниях сделали его широко известным и незаменимым средством.

«Надо испытать бессонницу, — писал проф. Рише, — чтобы по достоинству оценить опиум...»

При употреблении опиума нечего бояться бессонницы: через час, много — два болезненное раздражение уступает место какому-то возбуждению, которое в свою очередь переходит

Таблица 1

Биологическая и хозяйственная характеристика подвидов мака
(по Н. А. Базилевской)

| Подвид | Высота (в см) | Количество коробочек | Продолжи- тельность вегетации (в днях) | Содержа- ние жира в семенах (в %) | Сбор опиума | Содержа- ние мор- фина в опиуме | Направление культуры | Районы возделывания в СССР |
|--------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|
| Полудикий | 60 | 120 | 100—110 | 40—50 | Низкий | — | Декоратив- ный | Не возделывается |
| Евразийский | 100—180 | 4—20 | 110—135 | 46—56 | То же | Высокое | Масличный | Повсеместно |
| Тянь-Шаньский | 80—170 | до 20 | 120—130 | 46—52 | Самый высокий | Невысокое | Опийный | Киргизская ССР и некоторые районы Ка- захской ССР |
| Китайский | 60—110 | 1 | 110 | 48 | Низкий | Высокое | „ | Не возделывается |
| Южноазиатский | 60—70 | 4—6 | 85—100 | 46—50 | То же | То же | „ | Не возделывается |
| Турецкий | 100 | 4—8 | 98—112 | до 50 | Средний | „ | „ | |
| Тарбагатайский | до 200 | до 15 | 130—135 | 48—54 | Высокий | „ | „ | Казахская ССР и Европейская часть СССР |
| Джунгарский | 180 | | 122—127 | 46—52 | Средний | „ | „ | Не возделывается |

в п стр мус нях гол ч рак лези ма кото при дан ным шее П крас наут тель замс этом Ои умен зажи опия ваем Ос ния. особ ляли зако напи для ницк проз само го ра руше своей зате яда Кита и кра рени пове В альн стоя

в приятную дремоту. Физическая боль более не существует: страшные невралгии, мучительные раны, спазмы или судороги мускулов, лихорадочное беспокойство в некоторых общих болезнях, моральные и физические страдания от употребления алкоголя — все это вполне может быть побеждено опиумом...

Что же может сделать медик с чахоточным или неизлечимым раком? Никто не может надеяться одержать победу над болезнью или даже помешать ее развитию, но при помощи опиума можно, по крайней мере, дать несчастному страдальцу, которого ожидает верная смерть, несколько спокойных и приятных ночей, в продолжение которых он забывает свои страдания... Если верно мнение, что роль медицины состоит, главным образом, в облегчении страданий, то опиум — ее всемогущее орудие».

Применение опия, как лекарства, в народной медицине очень красочно описывает Авиценна в своем труде «Канон врачебной науки». После введения опия проходит самый упорный и мучительный кашель. «Опий,— подчеркивает Авиценна,— убивает, замораживая силы и угашая природную теплоту». Благодаря этому он «препятствует образованию «горячих опухолей».

Опий дубит желудок, стягивает его, прекращает или сильно уменьшает пищеварение. Он прекращает понос, способствует заживлению ссадин и язв кишечника. Мусульмане с помощью опия облегчали свое состояние во время строгого поста, называемого «рамадан».

Особое распространение опий получил как средство для курения. Курение опия впервые возникло в мусульманских странах, особенно в Аравии. Греки и римляне опия не курили и употребляли его внутрь как болеутоляющее и снотворное средство. По закону Магомета мусульманам употребление вин и спиртных напитков запрещалось, и они использовали опий как средство для создания эйфории. По образному выражению Н. Ф. Золотницкого, «дьявол был заменен Вельзевулом, так как опиум, прозванный магометанами «маш Алла» — даром господним, на самом деле по своим губительным последствиям является во много раз хуже всякого вина. Курение опия в короткое время разрушает здоровье и превращает миллионы людей в полуидиотов своей страсти». Вначале опий готовили в Аравии и Турции, а затем англичане образовали колоссальное производство этого яда в Индии и наводнили им все восточные страны, особенно Китай. Очевидно, именно китайские курильни очень образно и красочно описаны Н. Ф. Золотницким: здесь и технология курения опия, и обстановка в курильне, и вид курильщиков, их поведение.

В старом Китае курение опия приобретало характер социального бедствия, подрывающего экономику и моральное состояние общества.

В связи с этим императорское правительство Китая в конце XVIII века вынуждено было издать ряд декретов о запрещении опиумной торговли, но эти меры не достигли цели, так как этому воспротивились торговые круги капиталистических стран, нажившие на контрабандной торговле опиумом огромные прибыли.

Реальные успехи в борьбе с курением опиума в Китае были достигнуты только после революции, когда власть в стране перешла в руки народа.

В настоящее время центр наркомании переместился в основном в Японию. По данным газеты «Асахи», в Японии зарегистрировано более 100 тысяч наркоманов, среди которых много молодежи в возрасте до 20 лет.

Мировое производство опиума исчисляется 7—10 миллионами килограммов в год, но для лечебных целей используется только $\frac{1}{4}$ часть этого количества. Все остальное идет на удовлетворение нелегально предъявляемого спроса курильщиков опиума. Только в Советском Союзе и странах народной демократии опийный мак возделывается в масштабах, необходимых для лечебных целей (Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, 1953).

Химический состав опиума сложен и до конца еще не изучен.

В настоящее время установлено, что в состав опиума входит более двух десятков алкалоидов. Важнейшими из них являются: морфин (morphinum), наркотин (narcotinum), кодеин (codeinum), нарцеин (narceinum), тебаин (thebainum или paramorphinum), псевдоморфин (pseudo- или oxy-morphinum), папаверин (papaverinum), реадин (rheadinum), криптопин (cryptopinum), кодамин (codaminum), ксанталин (xantalinum), лауданидин (laudanidinum), папаверамин (papaveraminum), лауданин (laudaninum), гидрокотарнин (hydrocotarninum), меконидин (meconidinum), лауданозин (laudanoposinum), протропин (protropinum), гноскопин (gnoscorpinum), оксинаркотин (oxynarcotinum).

Алкалоиды как основания находятся в опиуме не в свободном виде, а преимущественно в соединениях с меконовой, молочной, фосфорной и серной кислотами. Содержание морфина в опиуме колеблется от 3 до 20%, кодеина — от 0,25 до 1,5%, папаверина от 1,5 до 4%, нарцеина — 0,2%, наркотина — от 2 до 12%, прочие алкалоиды составляют примерно 0,1% (в % от веса опиума).

Проблеме выделения, разделения и количественного определения алкалоидов опиума посвящена большая отечественная и зарубежная литература. Исследованиями Грегори (Gregory, 1833), Мерка (Merck, 1836—1838); Плюгге (Plugge, 1877); Комера, Хазарда и др. (Comar, Hazard, 1930, 1931, 1943); Н. Г. Пацукова (1922, 1928); И. Г. Былинкина (1924); Кемнитуус (Chemnitzius, 1927, 1929, 1945); С. И. Каневской, Б. А. Клячкиной с сотр. (1930, 1930, 1931, 1933, 1939); А. П. Снесарева (1931); Е. Н. Виноградова (1933); Кабай (Kabay, 1934, 1936); Гриффиц, Вaley (Griffiths, Whalley, 1940); З. М. Венеберг с сотр. (1946, 1947); А. И. Баньковского и В. И. Муравьевой (1942, 1950) и др. подробно разработаны процессы получения опийных алкалоидов, а также изучены их свойства.

При разделении и определении опийных алкалоидов был использован целый ряд физико-химических методов, в частности, электрофорез (Е. И. Гинзбург и Н. И. Гаврилов, 1947), хроматография (Леви, Кастель — Lewi, Castelli, 1940), фотоколориметрия (З. М. Вайсберг, Я. А. Фиалков, Э. А. Хризман, 1946), полярография (Киркпатрик — Н. Kirkpatrick, 1945; Расмуссен —

Разделение алкалоидов опия

Опий

Четырехкратная экстракция водой при температуре 50—55°

Остаток от экстракции

2/3 всего количества наркотина и частично папаверин извлекаются растворителями или обработкой кислотами

Водный экстракт

Упарка в вакууме при температуре не выше 60—70°

Упаренный водный экстракт

а) Обработка спиртом (отделение нерастворимых солей)
б) $\text{NH}_3 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Осадок

Морфин, наркотин, меконовокислый аммоний

Обработка водным спиртом при 70°

Фильтрат (спиртово-водно-аммиачный)

Папаверин, тебаин, кодеин

а) Экстракция бензолом или дихлорэтаном
б) $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COONa}$

Осадок

Морфин, наркотин

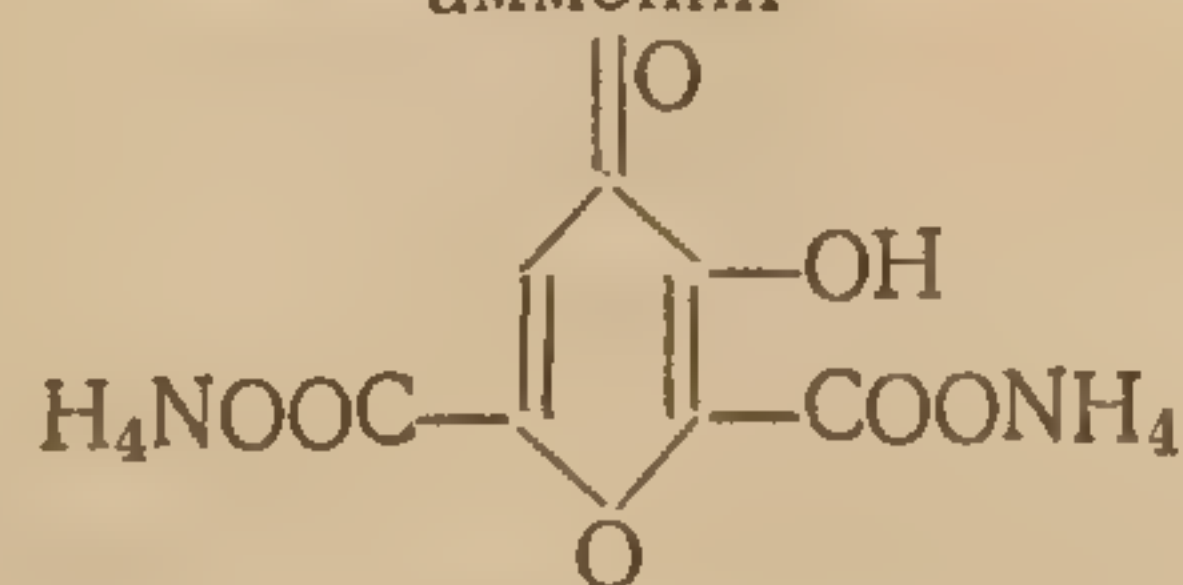
CH_3COOH

или

$\text{HCl} + \text{CH}_3\text{COONa}$

Фильтрат

Меконовокислый аммоний



Фильтрат

Морфин (в виде соли)

$\downarrow \leftarrow \text{NH}_3$

Морфин

(очистка через основание и перекристаллизацией солянокислой соли из воды)

Бензольный раствор

Папаверин

Отгонка растворителя

Папаверин

(очистка через трудно-растворимую соль щавелевой кислоты)

Водный кислый раствор

Тебаин, кодеин (в виде солей)

NH_3

Щелочной фильтрат

Осадок

Тебаин

(очистка через трудно-растворимую соль винной кислоты)

а) Экстракция
б) H_2SO_4
в) KOH

Кодеин
(очистка через сернокислую соль)

Rasmussen и др., 1945), анализ спектров поглощения (Ксокан — Csokn, и др., 1942, 1943), а также целый ряд других специфических реакций (Ван Урк — Van Urk, 1927); Мапплетхорн, Иверс (Maplethorpe, Evers, 1925); Дэвид (David, 1925).

Принцип разделения основных алкалоидов показан на табл. 2 (по Н. А. Преображенскому, Э. И. Генкину, 1953).

В последнее время наряду с опиумом для добывания алкалоидов и особенно морфина используется солома обмолоченного масличного голубого мака (Ейнгольц — Einholz, 1940; В. И. Муравьева, 1942).

По химическому строению обнаруженные опийные алкалоиды можно отнести к двум группам: производным фенантрена и производным бензилизохинолина. Из основных алкалоидов к производным фенантрена относятся морфин, кодеин, тебаин, а к производным изохинолина — папаверин, наркотин, нарцеин и др.

Наиболее полные сведения о структуре и химических свойствах алкалоидов опия можно найти в работах А. П. Орехова (1938), Генри (Henry, 1949), Смолла (Small, 1950), Манске, Хольмса (Manske, Holmes, 1952), Н. А. Преображенского, Э. И. Генкина (1953) и др.

О
при
1953
резу
тур
Пше
rich
нер
И
мор
мор
уста
вскр
ния
CH₂

II

ХИМИЯ МОРФИНА

Морфин как чистое вещество был выделен и изучен впервые Септиорнером (Septürner, 1806, 1817, 1818). Его эмпирическая формула $C_{17}H_{19}NO_3$ была установлена только в 1847 году (Лаурент — A. Laurent, 1847). Структурная формула морфина была предложена в 1925 году (Гулланд, Робинсон — Gulland, Robinson, 1923; Виеланд, Котейк — Wieland, Kotake, 1925, 1926). Она может быть представлена в нескольких видах (рис. 1).

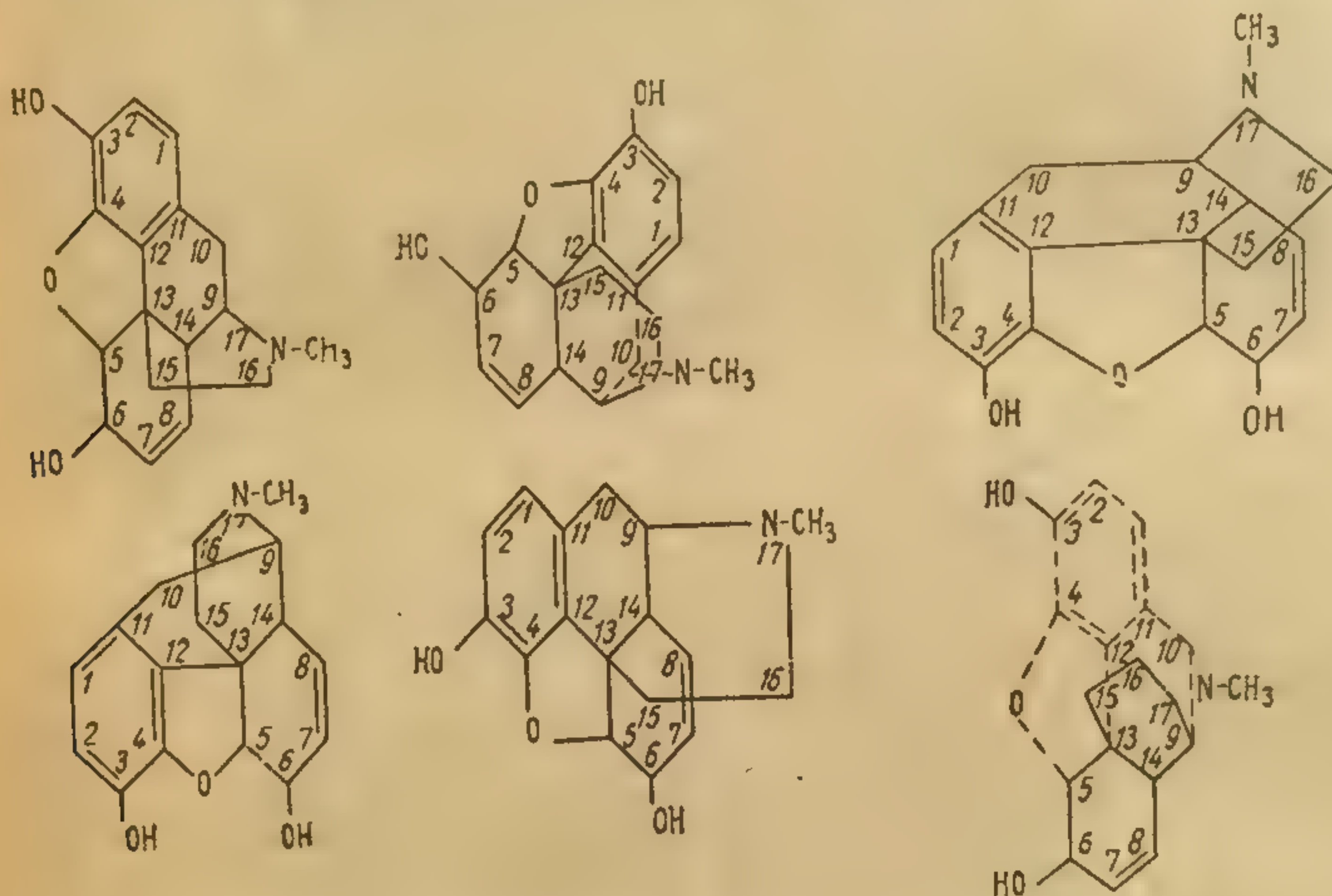


Рис. 1. Варианты структурной формулы морфина.

Основные данные, характеризующие строение морфина и пути его синтеза, приведены в табл. 3, 4 и 5 (по Н. А. Преображенскому и Э. И. Генкину, 1953). Эти таблицы представляют собой обобщение данных, полученных в результате огромных усилий, затраченных на изучение химической структуры морфина (Пшор — Pschogg, 1900, 1912; Физер — Fieser, 1929, 1931, 1944; Пшор, Авенариус — Pschogg, Avenarius, 1929; Вонгерихтен с сотр. — Vongerichten, 1900, 1906; Кнур — Knorr, 1889, 1900, 1904, 1909; Мосеттиг, Меитцнер — Mosettig, Meitzner, 1934).

Используя реакции исчерпывающего метилирования и так называемого морфольного распада, эти и другие авторы показали, что углеродный скелет морфина содержит частично гидрированную фенантроновую систему. Они установили также место присоединения кислородного мостика при C_4 и C_5 , вскрыли природу гидроксильных групп при C_3 и C_6 , наличие и характер расположения присоединенной к фенантроновой системе азотсодержащей цепи — $CH_2-CH_2-N-CH_3$. Эта цепь образует гетероциклическое кольцо, содержащее

N-метильную группу, она присоединена к фенантреновой системе в положении C₉ и C₁₃. Указанные авторы разрешили также целый ряд других вопросов.

На основании этих данных морфин можно отнести к группе алкалоидов изохинолинофенантрена. Щелочные свойства морфина объясняются наличием в его молекуле почти полностью гидрированного C₁₇ метилизохинолинового ядра или метилпиперидинового кольца, конденсированного со средним кольцом фенантренового ядра.

С фармакологической и с фармакотерапевтической точки зрения принципиально важное значение имеет вопрос о зависимости между химической структурой морфина и его фармакодинамическими свойствами. Нужно сказать, что многие вопросы этой проблемы и до настоящего времени остаются далеко не ясными. При изучении зависимости между химической структурой морфина и его фармакодинамическими свойствами внимание исследователей привлекают прежде всего его болеутоляющие свойства, а также способность вызывать пристрастие и привыкание.

Нужно сказать, что изучение фармакодинамических свойств морфина в настоящее время ведется по существу ощупью, эмпирически, что, естественно, требует огромной затраты сил и средств и, как было сказано выше, с малым коэффициентом полезного действия. Нужно полагать, что решение этих вопросов будет продвигаться более успешно вперед по мере того, как будут создаваться для этого биологические, физиологические и биохимические предпосылки. В этом плане мы имеем в виду необходимость более глубокого изучения физиологического механизма болевых ощущений, а также механизма действия естественных метаболитов организма типа стероидных гормонов, имеющих общие черты с морфином в отношении химической структуры. Этому будут способствовать также раскрытие природы эмоций и привыкания живых систем к ядам. То, что в настоящее время известно в отношении зависимости между структурой и фармакодинамическими свойствами морфина, касается роли отдельных, так называемых функциональных группировок, которые только до некоторой степени характеризуют его реактивные свойства, но далеко не исчерпывают всего своеобразия химической структуры морфина как соединения особого рода.

Известно, например, что фармакологические свойства морфина в значительной мере зависят от наличия в его молекуле двух гидроксильных группировок: одна из них, расположенная у углеродного атома C₃ в конденсированном кольце фенантренового ядра, может быть названа фенольным гидроксидом, другая — при углероде C₆ в частично гидрированном кольце — алкогольным гидроксидом.

Изучение различных производных морфина показывает, что «угнетающее» действие морфина связано с наличием в его молекуле фенольного гидроксидила. При замещении этой группировки «угнетающее» действие морфина ослабляется. Если, например, заместить атом водорода в фенольном гидроксиде на метиловую группу, получим кодеин, который не обладает свойствами морфина. Наличие алкогольного гидроксидила ослабляет

«угнетающее» действие морфина, последнее усиливается при устранении этой группировки.

Наличие метильной группы при C_{17} в структуре морфина некоторые авторы связывают с обезболивающим свойством морфина, подобно тому, как может быть усилено обезболивающее действие антипирина путем введения в его ядро еще одной третичной метилированной аминогруппы (Н. А. Преображенский и Э. И. Генкин, 1953). Действительно, синтезированный в 1893 г. 4-диметиламино-антипирин-пирамидон в 3—4 раза превосходит антипирин по силе и длительности анальгезирующего действия.

Фармакологическая роль эфирного кислорода, соединяющего ароматическое кольцо при C_4 и частично гидрированное при C_5 , до настоящего времени не выяснена.

Интересную попытку пролить свет на современное состояние вопроса о зависимости между химической структурой морфина и его фармакодинамическими свойствами делает Н. Эдди в своей речи, посвященной памяти Джозефа Листера, в Эдинбургском университете 1 октября 1959 г. Он указывает, что после сравнительного анализа химической структуры различных препаратов и их анальгетического действия казалось возможным сделать некоторые обобщения относительно особенностей структуры химических веществ, обладающих анальгетическими свойствами. При этом было установлено, что все известные сильнодействующие анальгетики обладали следующими чертами строения:

а) наличие третичного азота с относительно небольшой группировкой при нем;

б) ни одна валентность центрального атома углерода не связана с водородом;

в) группа фенила или группа изотеричная фенилу связана с центральным углеродом;

г) для максимальной активности необходима двууглеродная связь, отделяющая центральный углеродный атом от азота.

Однако за последнее время было получено много новых соединений, которые обладают анальгетическим действием, равным морфину или превосходящим его во много раз. Вместе с тем, многие из этих соединений были лишены одной или больше указанных выше черт. В подтверждение этого автор приводит ряд иллюстраций.

Сравнительная активность заменителей морфина определялась на обезьянах-морфинистах с учетом способности этих препаратов устранять морфийную абстиненцию. Касаясь третичного азота с относительно малой группировкой при нем как одной из черт, обуславливающих анальгетические свойства препарата, автор указывает, что Бекет и сотрудники в 1959 г. сообщили о том, что норморфин, в котором циклический азот

является вторичным, при введении мышам в цистерну оказался более эффективным как анагетик, чем морфин. Введенный другими способами, норморфин действует слабее. Другие норпроизводные также выявились менее эффективными по сравнению с их N—CH₃ аналогами. Ослабление анагетического эффекта норпроизводных при обычном введении их в организм

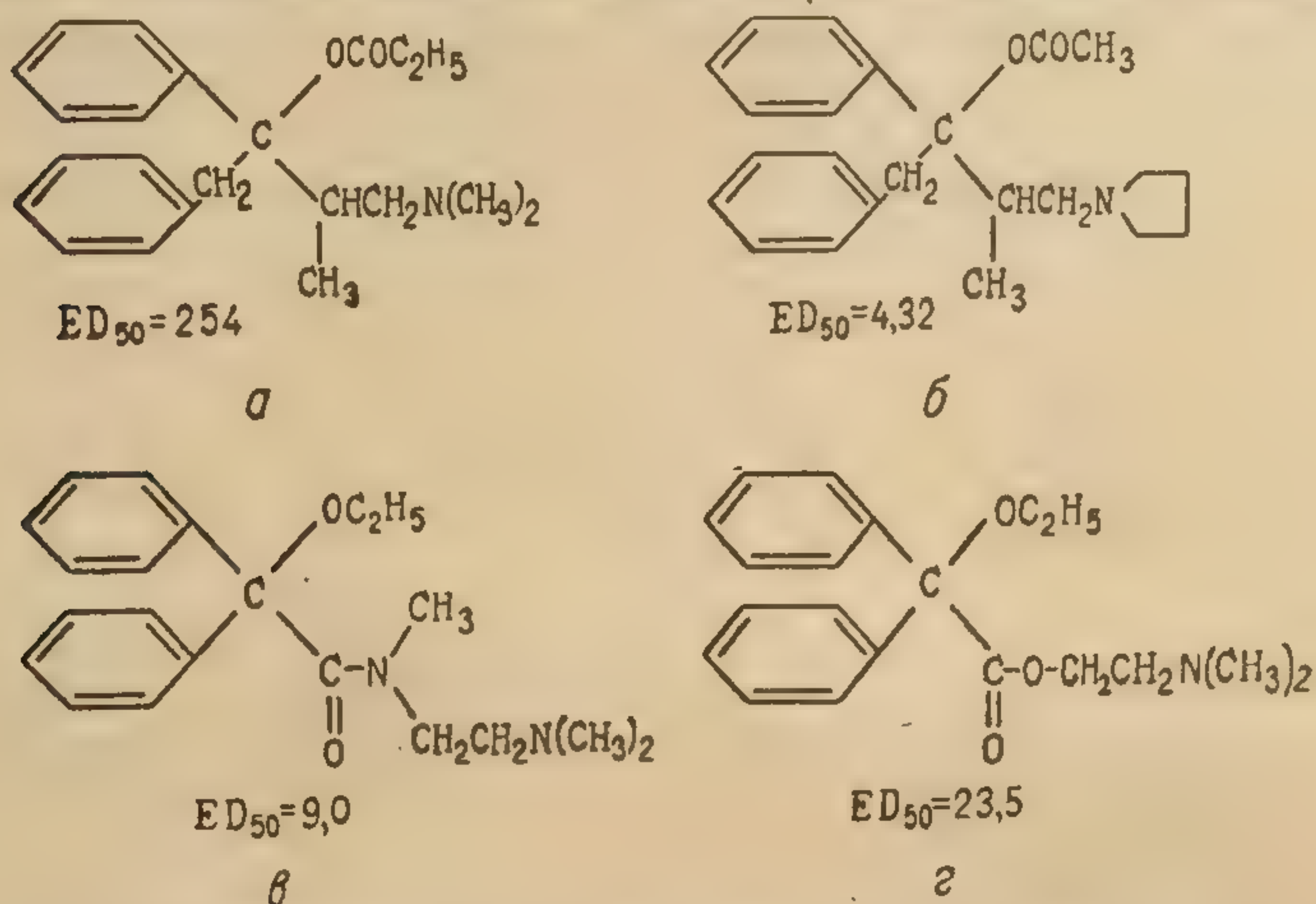


Рис. 2. Заменители морфина типа извращенного эфира, где одна из валентностей центрального углерода связана с кислородом.

Беккет связывает с трудностью их проникновения через гематоэнцефалический барьер. Эти данные подтверждают выводы о важности третичного амина в структуре анагетиков. Однако наряду с норпроизводными была получена серия соединений, объединенных в группу метадоны, которая является исключением. В этой группе вторичные амины оказались очень активными производными, а в некоторых случаях даже более активными, чем их третичные аналоги.

Таким образом, наличие третичного азота с относительно малой группировкой при нем в структуре морфина не может считаться абсолютным условием, определяющим его анагетические и другие свойства.

Касаясь второго условия, автор указывает, что в начале казалось доказанным, что центральный атом углерода должен быть четвертичным как в морфине, так и в петидине, метадоны и других соединениях и ни одна из его валентностей не должна быть связана с водородом.

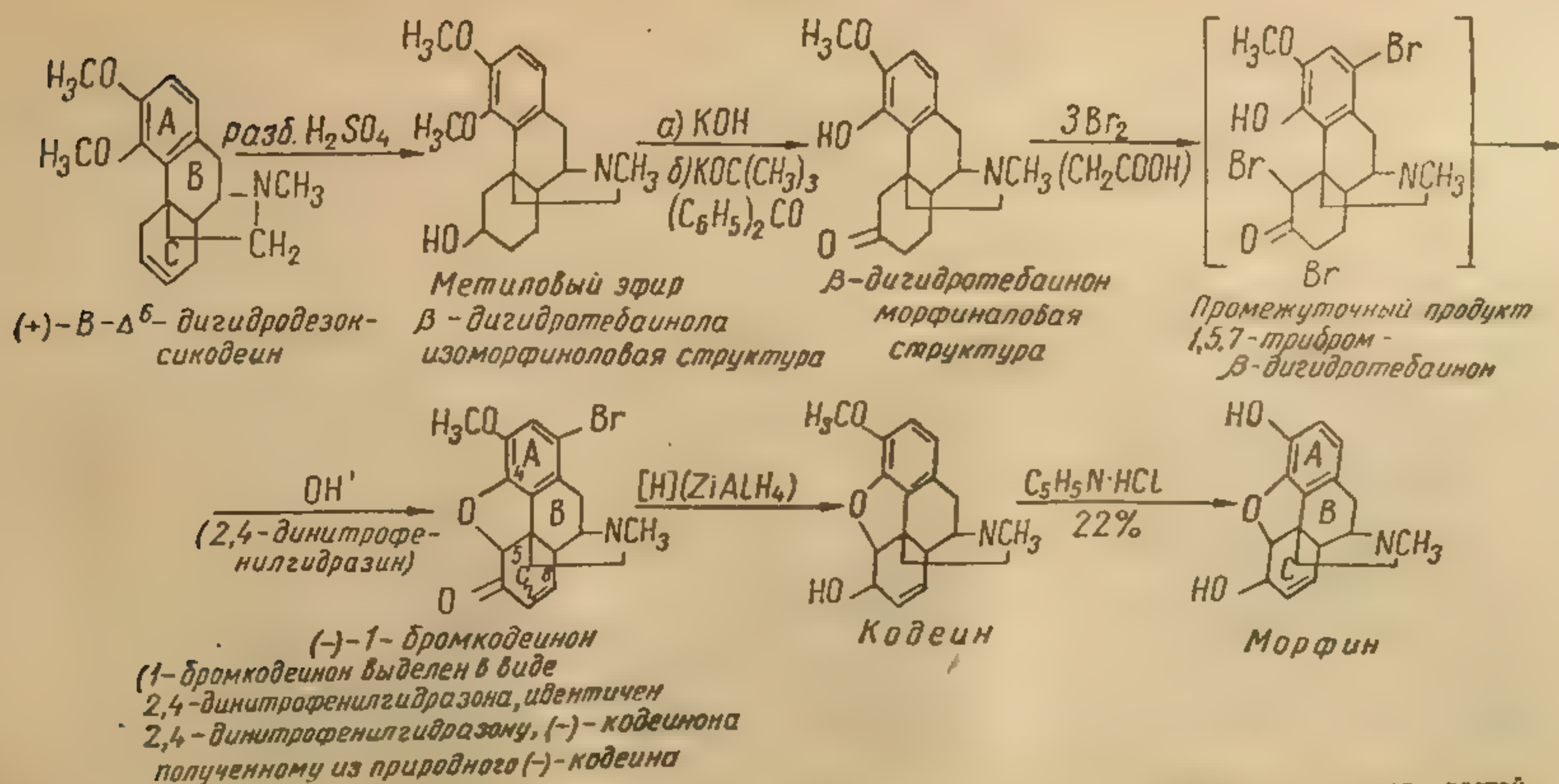
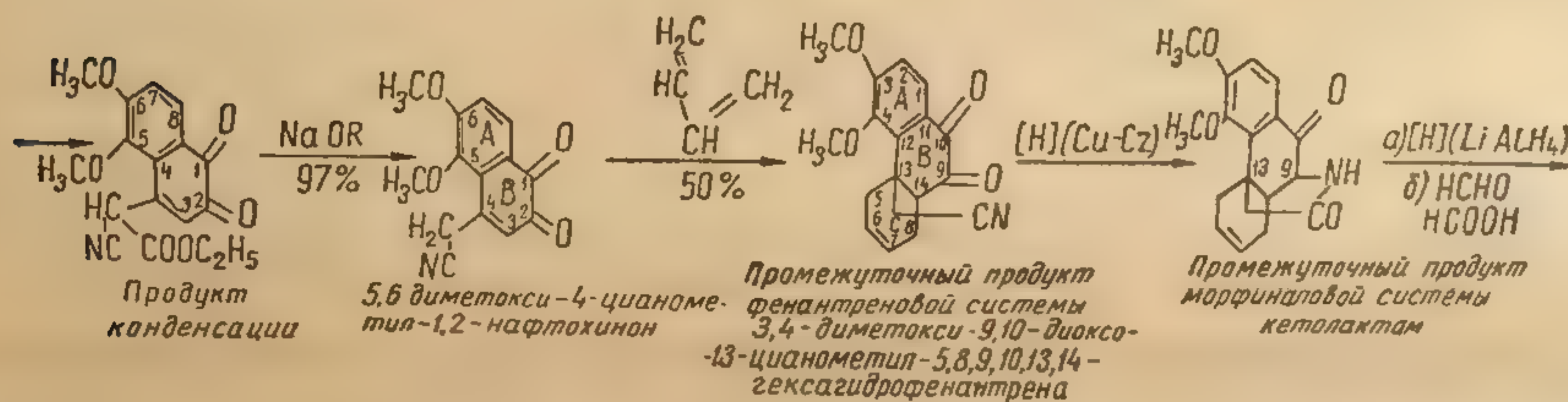
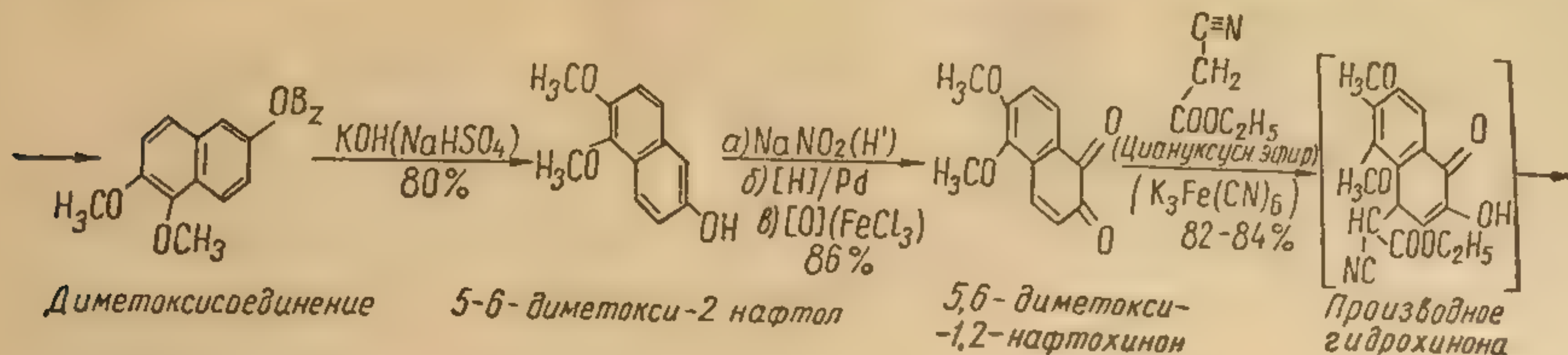
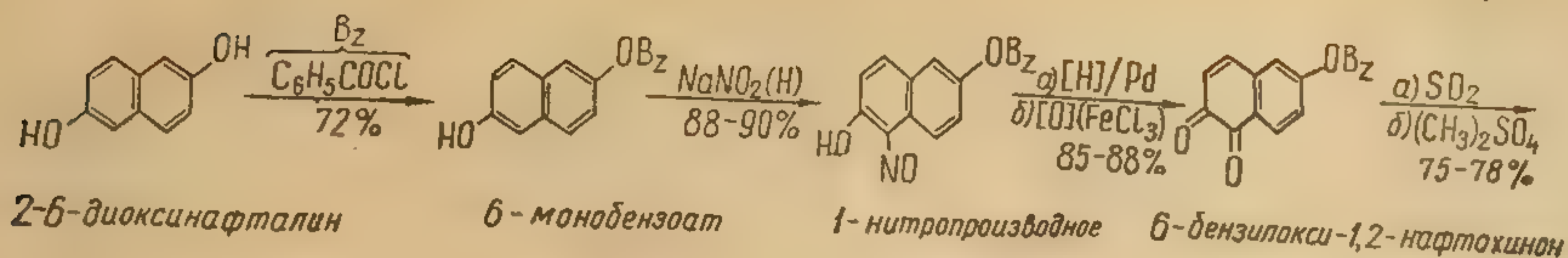
Однако вскоре было получено новое соединение — дитиенил-аминобутенес (dithienyl-aminobutenes), который обладал, как говорит автор, почти четвертичным центральным углеродом,

Оказался
звездный
по нор-
стическо-
организм

(CH₃)₂

Синтез морфина

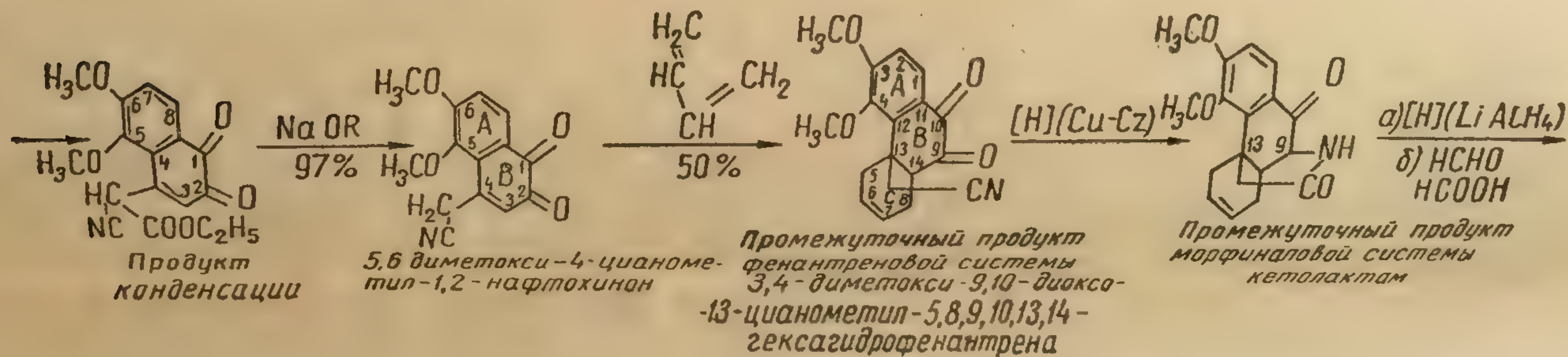
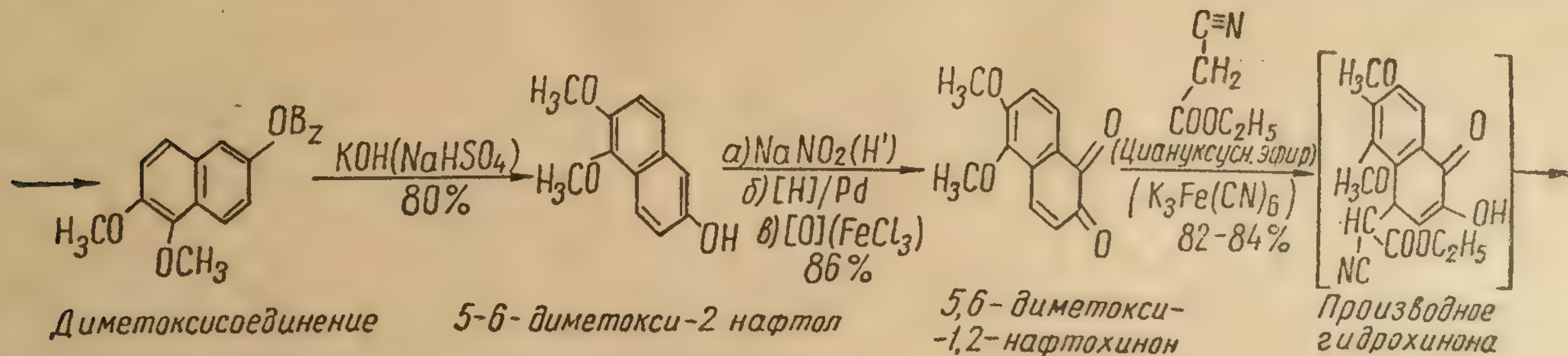
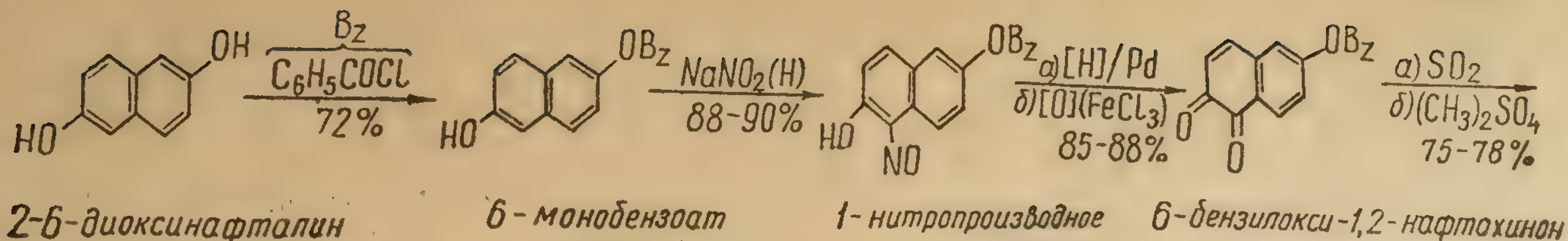
Таблица 5

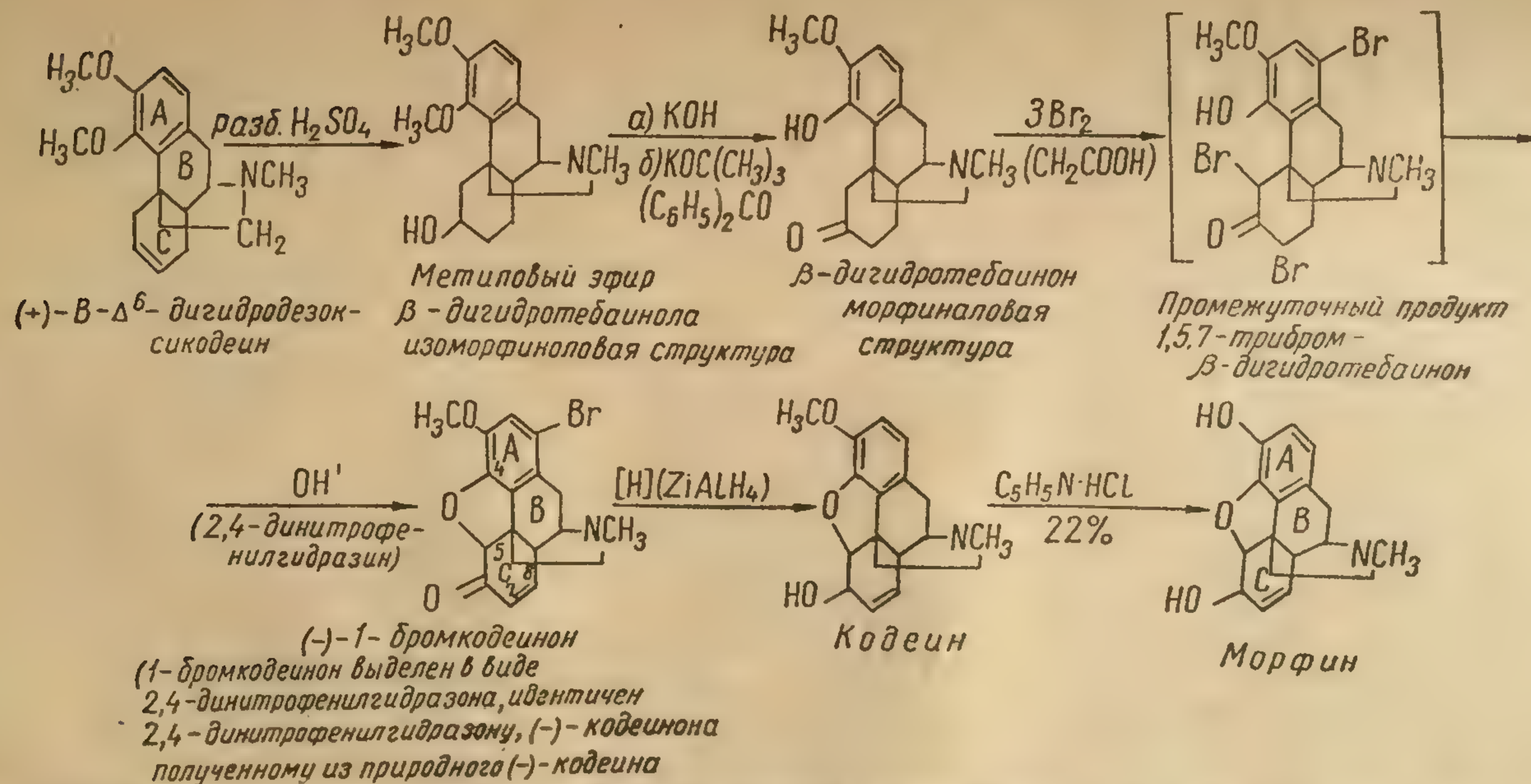
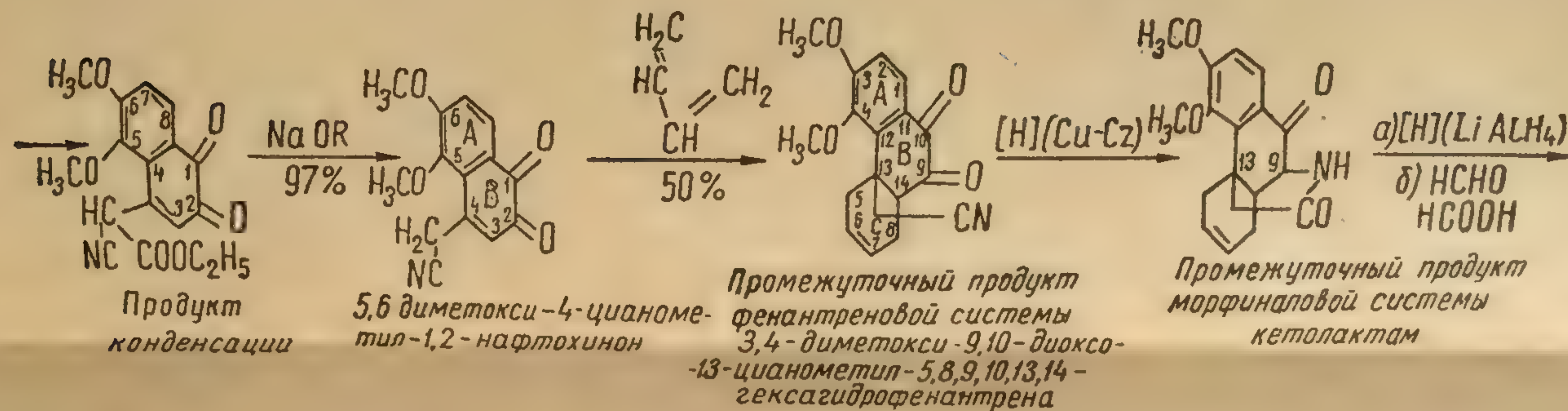


Примечание: Данная схема обобщает многочисленные исследования по решению отдельных частей проблемы полного синтеза морфина (Н. А. Преображенский и Э. И. Генкин, 1953).

Синтез морфина

Таблица 5





Примечание: Данная схема обобщает многочисленные исследования по решению отдельных частей проблемы полного синтеза морфина (Н. А. Преображенский и Э. И. Генкин, 1953).

поскольку к нему примыкали только три углерода, причем один посредством двойной связи. По своему аналгетическому действию этот препарат не уступал морфину. Насыщение второй связи водородом в соответствии с вторым условием сопровождалось значительным снижением аналгетических свойств (Райт, Бребендер, Харди — W. H. Wright, Jr. H. J. Brabander, R. A. Har-

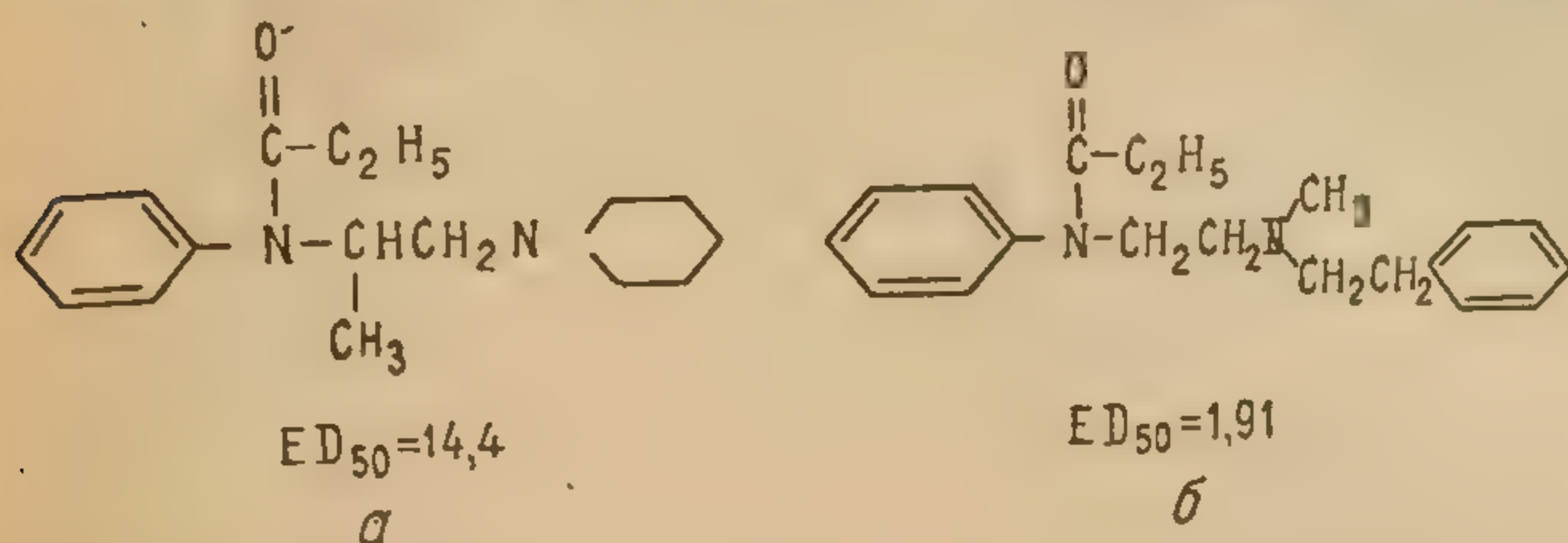


Рис. 3. Заменители морфина, в структуре которых центральный углерод замещен третичным амином.

dy, 1959). На этом основании можно сделать заключение, что центральный углерод в структуре аналгетиков может быть третичным, но при исключении присоединения водорода.

Наряду с этим были получены соединения типа извращенного эфира, в которых одна из валентностей центрального углерода связана с кислородом (рис. 2, а, б, в, г).

Все эти препараты при лабораторных испытаниях обнаруживали аналгетическое действие, подобное морфину, за исключением соединения типа (б), которое скорее приближается к кодеину.

Был получен также ряд соединений, в структуре которых центральный углерод замещен третичным амином (рис. 3, а, б). Причем одно из этих соединений по силе аналгезирующего действия оказалось подобным кодеину, другое — подобным морфину.

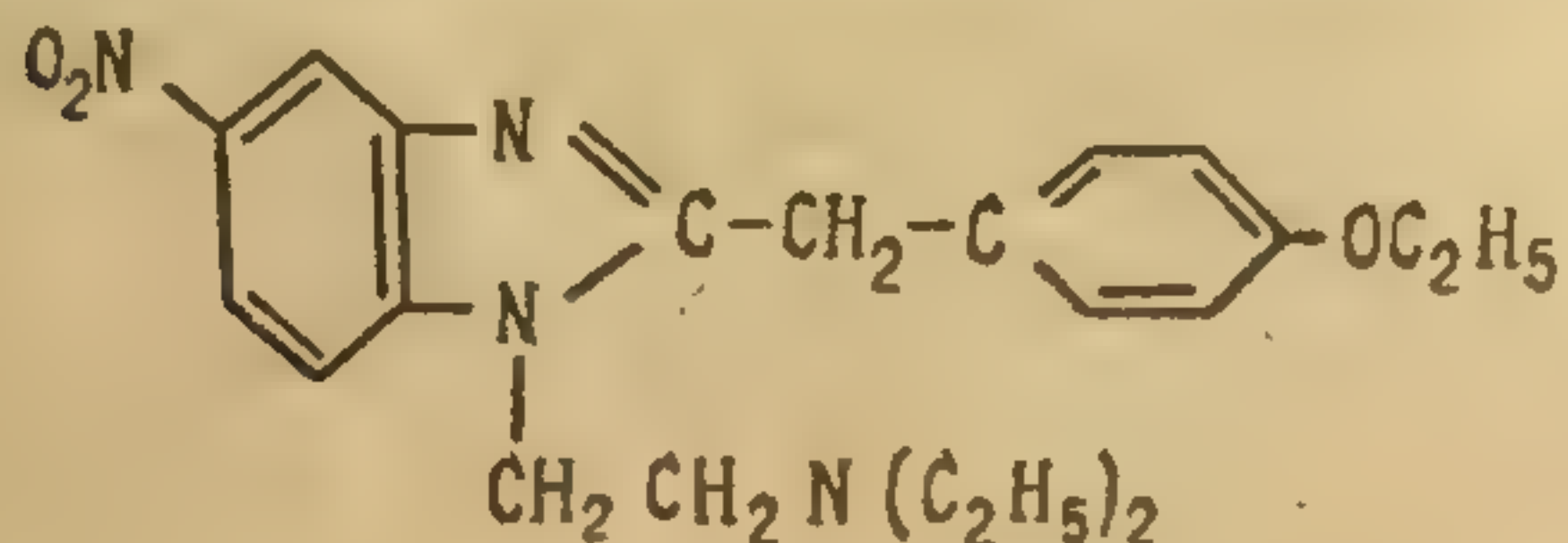
Таким образом, и второе положение не может рассматриваться как абсолютное требование.

Третье положение касается фенила или группы изотеричной фенилу, связанной с центральным углеродом. Необходимость этой черты в структуре аналгетиков подтверждается большим количеством фактов. Однако и в данном случае, по-видимому, могут быть исключения. Об этом свидетельствуют некоторые соединения, у которых фенильная группа присоединяется не к центральному углероду, а к заменяющему его азоту (рис. 3, а б).

Значение двууглеродной цепи, отделяющей центральный углерод от третичного или вторичного азота, подтверждается, как указывает автор, «почти во всех случаях». Впрочем, он тут же отмечает, что высокая степень аналгезии достигалась и с

помощью соединений, у которых двууглеродная цепь отсутствует (рис. 2, в, г).

В последнее время была получена серия производных от бензимидазола. Одно из таких соединений (рис. 4) как анальгетик при действии на человека оказалось в 50 раз сильнее, чем морфин. К сожалению, парентеральное введение этого пре-



$$ED_{50}=0,001$$

Рис. 4. Заменитель морфина типа производных бензимидазола.

парата сопровождается сильным угнетением дыхания (Бромиг — G. Bromig, 1958), чего можно избежать, вводя его через рот, но при этом снижается его анальгетическое действие (Гросс — F. Gross, 1958).

Этот препарат оказался наиболее эффективным при лечении морфийной

абстиненции: 1 мг препарата, назначаемого через рот, приравнивается к 59,3 мг морфина, вводимого под кожу (Исбел — H. Isbell, 1950, 1956).

Таким образом, сравнительный анализ болеутоляющих препаратов показал, что ни одно из четырех требований, которые предъявлялись к анальгетикам, нельзя возводить в абсолют. Значение каждой функциональной группировки в структуре того или иного анальгетика необходимо оценивать с учетом конкретного характера ее связи с другими частями молекулы.

Синтез морфина дался нелегко и длительное время был проблемой, над решением которой думали и трудились многие. Трудности синтеза морфина связаны с наличием в его молекуле 5 асимметрических углеродных атомов, что не исключает возможности существования 32 оптических стереоизомеров. В связи с этим необходимо было создать определенные условия, которые обеспечили бы получение соединения, стереически отвечающего природному алкалоиду. В процессе поисков, посвященных синтезу морфина, был получен целый ряд би-, три- и тетрациклических систем, в той или иной степени приближающихся к морфину. Среди этих систем наиболее близким к морфину оказался метилморфинан, представляющий собой полный углеродно-азотистый скелет морфина (Манск — Manske, 1931; Букелхейд, Шлинг — Bockelheide, Schlling, 1950; Гинзбург — Ginsburg, 1950; Коолч — Koelsch, 1945; Невман — Newman, 1942, 1947; Холмс, Сторк — Holmes, Stork, 1947, 1948, 1951; Гох, Робинсон — Ghoch, Robinson, 1944; Хоринг и др. Horing, 1947, 1948, 1949, 1951; Фиизер и др. Frieser, 1938; Н. А. Преображенский, 1948, 1951).

Через 6 лет после синтеза метилморфинана, произведенного в Кильском университете Греве и сотрудниками (Grewе и сотр.,

1946, 1947, 1948, 1949), в Рочестерском университете в 1952 г. Гэтес и Чуди (M. Gates и др., 1950; M. Gates, G. Tschudi, 1952) осуществили синтез морфина. Однако получать морфин синтетическим путем в промышленных масштабах довольно трудно, так как процесс его синтеза включает свыше 20 стадий. Его значение заключается в окончательном подтверждении ранее установленного строения алкалоидов группы морфина и их стереоконфигураций (табл. 5, по Н. А. Преображенскому и Э. И. Генкину, 1953).

Чистый морфин ($C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$) представляет собой бесцветные мелкие ромбические призмы или иголки (лечебный препарат в виде солянокислой соли — белый кристаллический порошок). При нагревании до $100^\circ C$ теряет кристаллизационную воду и плавится с разложением при $254^\circ C$. В воде морфин мало растворим; кристаллизуется с одной молекулой кристаллизационной воды.

Еще менее он растворим в эфире и бензоле.

В отличие от большинства алкалоидов морфин обладает не только основными, но и одновременно слабокислотными свойствами: он растворяется в едких щелочах, что обусловлено наличием в нем фенольного гидроксила.

В водных растворах щелочей он оптически активен: а) $23_p = 130,9^\circ$, (CH_3OH) — $70,23^\circ$. Его растворы окрашивают лакмус в синий цвет. С кислотами образует хорошо кристаллизующиеся соли. Вместе с тем, нужно сказать, что в условиях химической среды морфин ведет себя несколько иначе, чем истинные щелочи. Так, например, истинные щелочи при взаимодействии с кислотами вступают в обменную реакцию с образованием солей и воды. В отличие от щелочей морфин не вступает в реакцию взаимодействия с кислотами, а присоединяет полностью одну или две молекулы кислоты, образуя солевой комплекс. Присоединение к морфину кислоты, т. е. переход его в солеобразное состояние, сопровождается изменением и его физико-химических и фармакологических свойств.

Солянокислый морфин $C_{17}H_{19}O_3NHCl \cdot 3H_2O$ — бесцветные игольчатые кристаллы (а) $15_p = -100,67^\circ$ (H_2O), $-111,5^\circ$ (C_2H_5OH , 25°).

Растворимость в воде: 1:17,2 при $25^\circ C$, 1:0,5 при $80^\circ C$, в спирте — 1:42. Сернокислый морфин ($C_{17}H_{19}O_3NH_2SO_4 \cdot 5H_2O$) — бесцветные кристаллы (иглы или легкие кубические кусочки). (а) $15_p = -100,47^\circ$, (H_2O). Растворимость в воде 1:15,5 при $25^\circ C$, 1:0,7 при $80^\circ C$, в спирте 1:600. Водные растворы солей имеют нейтральную реакцию. Пикрат морфина — т. пл. $163-165^\circ C$, растворимость в воде — 1:450.

Пробы на чистоту и идентичность морфина имеют большое практическое значение.

При определении подлинности морфина пользуются рядом специальных цветных реакций с общеалкалоидными реактивами, а также реактивами Марки, Фреде, Манделина, полуторахлористым железом и др. (М. Д. Швайкова, 1959, и др.). Количественное определение морфин-хлорида проводят по методу Фольгарда, Гинсбурга и др.

III

ВНЕШНЯЯ КАРТИНА РЕАКЦИИ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА НА ВВЕДЕНИЕ МОРФИНА

Реакция многоклеточных организмов на действие морфина является сложной и по своему характеру напоминает реакцию на введение опия. Причем, как показали наблюдения, чувствительность животных к морфину и характер реакции на действие этого яда определяется уровнем развития и функциональным состоянием центральной нервной системы в соответствии с видовыми особенностями животных.

Животные с ганглиозным типом строения нервной системы реагируют на введение морфина по-разному — в зависимости от дозы и видовых особенностей. Аскариды и пиявки, как сообщают Шредер и Лев (Schroder u. Loew, 1885), малочувствительны к морфину. А. С. Закс (1948) нашел, что солянокислый морфин в разведении 1:1000—1:100 000 расслабляет спинную мышцу пиявки, одновременно повышая ее чувствительность к ацетилхолину. В противоположность этому мускулатура дождевого червя под влиянием морфина в разведении 1:500—1:5000 возбуждается. Такой же тип реакции наблюдается у членистоногих, например, у саранчи (Бекер — R. Becker, 1923).

По мере эволюции животных их чувствительность к морфину повышается.

По характеру реакции на морфин позвоночных животных можно разделить на две группы: у одних после введения морфина наблюдается повышение рефлекторной возбудимости, у других — реакция на морфин носит двухфазный характер. Первая фаза характеризуется общим двигательным успокоением и даже сонливостью животных, которая постепенно переходит во вторую фазу судорожных явлений.

Первый тип реакции наблюдается у рыб, свиней, кошек, лошадей, крупного рогатого скота и у людей при некоторых формах патологии центральной нервной системы (Фронер — Fröhner, 1893; Гесс — Hess, 1901).

У низших позвоночных наркотическая стадия выражена вообще слабо. У рыб, например, морфин вызывает (как и стрихнин) чистое возбуждение без первой фазы успокоения.

Ф. С. Медяков (1939) указывает, что свиньи после введения им морфина (0,06) также приходят в состояние сильного возбуждения даже при легком прикосновении к коже. Животные все время кричат и бьются в станке. Секреция околоушных

слюнных желез и желудочных желез у этих животных в период двигательного возбуждения снижается вплоть до полного ее прекращения.

Такое же возбуждающее действие морфин оказывает на кошку. Сон и наркотическое состояние у кошек не удается вызвать даже с помощью больших доз (Розенбаум — F. Rosenbaum, 1879; Гвинард — L. Guinard, 1890, 1898; Гетчер и Эгглстон — K. A. Hatcher и C. Eggleston, 1914). Довольно образную картину реакции кошки на морфин рисует Гвинард (L. Guinard, 1898): «Возбуждающее действие начинается с невозможности оставаться спокойной более, чем на очень короткий промежуток времени. Животное напрягается и виснет на когтях, катается на спине и, как кажется, видит галлюцинации. Не агрессивное, оно легко пугается; кажется, не различает ясно предметы и прыгает на барьер клетки, как будто оно его не видит; делает много явно бесцельных движений, становясь при увеличении дозы яростным. Мышцы не расслаблены, и гиеноподобная походка, характерная для собаки, не наблюдается. При большой дозе возникают клонические судороги, сначала местные и затем общие. Во время судорог рефлексы значительно увеличены. Между судорогами животное обнаруживает ступор, истощение».

Лев, тигр, пантера под влиянием морфина подобно кошке приходят также в состояние возбуждения (Милн — E. Milne, 1890; Мехт и Дэвис — D. S. Macht и M. E. Davis, 1936).

Лошади, как и кошки, после введения им морфина в первую фазу проявляют признаки возбуждения (Кирк — W. H. Kirk, 1923; Деслинз — L. Desliens, 1923; Ван Экгоут — A. Van den Eeckhout, 1928). Однако в дальнейшем, по мере нарастания действия морфина, эти признаки сменяются сонливостью, вялостью и шаткостью походки, наступает глубокий наркоз (Деслинз, 1923).

Подобную же картину можно наблюдать после введения морфина корове (Гвинард, 1893, 1895, 1898; Гесс, 1901; Кирк, 1923), козе (Гвинард, 1893, 1895, 1898; Гесс, 1901); овце (Гвинард, 1895, 1898; Гесс, 1901), ослу (Гвинард, 1898).

Особое место в ряду позвоночных занимают птицы и зверьки — сурок и лесной еж. Первые (воробьи, куры, голуби, утки) оказались малочувствительны к этому яду и на его введение реагируют угнетением и расстройством координации движений. Большие дозы у них вызывают судороги (Бернард — C. Bernard, 1864; Бакст — W. Baxt, 1869; Митчелл — S. W. Mitchell, 1870; Брюнинг — K. Bruning, 1891; Пот — J. Poth, 1912; Кирк — W. Kirk, 1923; Авербух — S. H. Averbuch, 1930; Де Марко — De Marco, 1933).

Вторые, наоборот, обнаруживают особую чувствительность к морфину (Гвинард, 1900; Нои — J. Noe, 1903).

К группе животных, у которых реакция на морфин носит двухфазный характер, относятся лягушки, мыши, крысы, кролики, собаки, обезьяны, а также человек.

Гогсвелл (C. Gogswell, 1852), экспериментируя на лягушках, обнаружил в их реакции на морфин две фазы: первую — фазу угнетения и вторую фазу — судорожных явлений.

Опыты Гогсвелла подтверждаются наблюдениями Витковского (1877). Последний при введении лягушкам такой же дозы морфина (1 мг/кг) отметил, что реакция животных носит двухфазный характер. Вначале наблюдается снижение способности животного к спонтанным движениям, затем потеря им статического и динамического контроля движений с последующей утратой способности к прыжку и сохранению положения. Во второй фазе у лягушек появляются тетанические судороги как на раздражение извне, так и возникающие спонтанно. После приступа судорог возбудимость лягушки исчезает. За этим следует период медленного восстановления.

Дальнейшие исследования показали, что реакция лягушек на морфин зависит от целого ряда факторов: от дозы, вида животного, времени года, температуры и влажности воздуха и других условий (Мэйхаузен — S. Meihuizen, 1873; Гаусман — W. Hausmann, 1905; Барт — O. Barth, 1912; Иссекутц — B. Issekutz, 1912; Якоби — C. Jacobj, 1912; Гитенс — T. S. Githens, 1913; Смит — N. I. Smith, 1915; Тамура — K. Tamura, 1920; Мегес — J. Mehes, 1929).

При изучении внешней картины реакции животных на действие морфина обращает на себя внимание далеко еще не ясная зависимость ее от видовых особенностей животных.

Например, при введении морфина 0,1 мг/г мышам можно наблюдать своеобразную, присущую только им реакцию, а именно: феномен Штрауба — поднятие хвоста (Straub, 1911). При нарастании действия морфина феномен Штрауба сменяется фазой двигательной активности, что находит свое выражение в круговых движениях мыши. Животное начинает горбиться и при движении припадает к земле. Задние конечности пассивно волочатся по кругу (Гарлей — у. Harley, 1868).

Крысы реагируют на морфин несколько иначе. Веллер (A. Weller, 1859) после введения морфина крысам наблюдал сонливость, угнетение рефлексов положения и некоторое расстройство зрения. При нанесении звуковых раздражений сонливость проходит.

Исследования Рубсамена (W. Rubsamen, 1908) показали, что характер реакции крыс в значительной мере зависит от дозы. Так, морфин, введенный под кожу в дозе 5 мг/кг, вызывает

ступорозное состояние. После введения больших доз (15 мг/кг и выше) наблюдалось тоническое сокращение мускулатуры хвоста, активность животного снижалась, но способность к движению еще сохранялась. Позднее наступало снижение рефлексов и нарушение координации движений. Примерно через час после введения такой дозы появлялись признаки повышенной рефлекторной возбудимости с последующим развитием спонтанных судорог. В фазе последствий рефлексы восстанавливаются в обратном порядке, как и у мышей (Лери — Lery, 1838), Грефе — А. Graefe, 1861; Бешфорд — Е. F. Bashford, 1901):

На фоне эзерина токсичность морфина повышается. По наблюдениям Слаутера и Гросса смертельной дозой эзерина для белых крыс является 0,00225 мг/г. При совместном введении половинных смертельных доз морфина и эзерина животные гибнут.

Характерной особенностью реакции организма на морфин у кролика является слабо выраженная судорожная фаза (Гшейден, Берней — R. Gscheidien, 1869, M. Barnay, 1877).

Рядом исследований было установлено, что последовательная смена явлений, характеризующих реакцию кролика на действие морфина, в определенной степени зависит от дозы вводимого препарата. Так, после введения морфина в дозе 2—5 мг/кг активность животного снижается, угнетаются рефлексы положения (Эдди, Дотт, Штанге — N. B. Eddy, 1932; D. B. Dott, 1890; O. Stange, 1913). Морфин в дозе 10—15 мг/кг вызывает легкий сон (Гени, Энно и Саркени — J. K. Hani, 1910; E. Annau, J. Sarkany, 1928).

По данным других исследователей, полный наркоз при положении животного на боку или на спине развивается только после введения кроликам морфина в дозе 20, 25, 30 и даже 40 мг/кг под кожу (Ломоносов, Лендман, Штанге, Цилен, Шоен, Маделунг — S. Lomonosoff, 1911; F. Lendmann, 1910; O. Stange, 1913; V. Zeelen, 1911; R. Schoen, 1928; W. Madelung, 1910).

При внутривенном введении морфина, как утверждают Шоен, Лендман, Мейснер (R. Schoen, 1929; F. Lendmann, 1910; R. Meissner, 1913), полный наркоз наступает от дозы, равной 10—12,5 мг/кг. Дотт и Штокман (D. B. Dott a. R. Stockman, 1890) установили, что наименьшая доза, которая вызывает судороги у кролика достигает примерно 100 мг/кг.

По наблюдениям Н. Эдди (1941), судороги у кроликов развивались только при введении им доз, близких к смертельным.

По данным П. А. Гульяева (1951), судороги и смерть кроликов наступают при введении им морфина в дозе 600 мг/кг.

У крыс и кроликов, в отличие от морских свинок, морфин тормозит вагусное замедление сердца. Перистальтика кишечника,

наоборот, у морских свинок угнетается, а у кроликов оживляется (Костерлиц и Тейлор — H. W. Kosterlitz a. Taylor, 1959).

Первые наблюдения на собаках были проведены Сертиурне-ром. Его опыты сотни и тысячи раз повторялись и дополнялись другими авторами. При этом было установлено, что типичная реакция собак на морфин характеризуется двигательным успокоением без предшествующей фазы возбуждения. При этом животное становится пассивным, неохотно передвигается с одного места на другое. Когда его к этому побуждают, оно перемещается на новое место пьяной походкой, волоча задние конечности. После введения токсических доз морфина наряду с признаками угнетения появляются признаки повышенной рефлекторной возбудимости, перерастающие в клонико-тонические судороги. При этом вначале появляются подергивания отдельных мышц сначала в одной лапе через разные интервалы. К этому затем присоединяются настоящие судорожные приступы с вовлечением в реакцию мускулатуры всего тела. Через определенные интервалы первоначально возникшие судорожные припадки повторяются (Грассет и Амблард — Grasset u. Amblard, 1882; Д. М. Лавров, 1926). Этот феномен требует дополнительного исследования.

В случае выживания животных признаки интоксикации постепенно исчезают в обратном порядке. В этот период наблюдается неустойчивая координация движений, что проявляется атаксией при передвижениях. При нанесении раздражений отмечается повышение рефлекторной возбудимости (Клод Бернар; Грассет и Амблар — C. Bernard, 1864; Grasset u. Amblard, 1882).

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что характер проявления и степень реакции организма собаки на морфин зависят от дозы, способа введения этого вещества, а также от индивидуальных особенностей организма. Так, по наблюдениям Цигузена (H. Zeehuisen, 1895), минимальной наркотической дозой морфина для собак является 2 мг/кг.

Гетчер и Эглестон (R. A. Hatcher a. C. Eggleston, 1914) указывают, что минимальная наркотическая доза морфина при подкожном, внутримышечном и внутривенном введениях составляет 0,1 мг/кг, при введении через рот — 1 мг и через прямую кишку — 4 мг.

Н. Эдди, уточняя вопрос о дозировках, сообщает, что морфин в дозе 10 мг/кг вызывает у собак легкий сон и мышечную релаксацию, а в дозе 50 мг/кг — глубокий наркоз, когда животное трудно пробудить. После введения такой дозы полного восстановления не наблюдается даже спустя 24 часа после инъекции. В дополнение к сказанному следует отметить, что в отдельных случаях на введение морфина собаки реагируют возбуждением (Е. Ландсберг, 1882).

В
гиру
чувс
довы
Та
guí,
дозе
толь
живо
при
кое у
Тей
К. Н.
sacis
фина
в сос
носил
вотны
являл
нимал
нялас
Кол
и др.
ghesus
110 ма
рожны
Шим
по наб
зе 1,0-
бания
ступает
5—10
уменьш
когда
блюдал
аппетит
блюдал
мечаетс
больше
Для
ствие м
ле введ
наблюд
рые реа
Такое р
циональ
3 Батрак

Высшие обезьяны так же, как и собаки, в первой фазе реагируют на введение им морфина общим успокоением. Причем чувствительность животных к этому алкалоиду зависит от видовых и индивидуальных особенностей организма.

Так, Ван Левен, Сент Дьерди (Van Leeuwen, Von Szent Gyorgyi, 1922) отмечают, что при подкожном введении морфина в дозе 5 мг пяти обезьянам (*Macacus cynomolgus*) весом 2—3 кг только у одной из них наблюдалось успокоение. В результате животное стало менее раздражительным и более податливым при взятии на руки. При введении большей дозы (10 мг) такое успокоение наблюдалось и у других животных.

Тейтум, Сиверс, Коллинз (A. L. Tatum, M. H. Seevers а. К. H. Collins, 1929) описывают реакцию молодых обезьян (*Macacus rhesus*) весом 2—4 кг на введение токсических доз морфина (20—150 мг/кг). В результате 4 из 15 животных погибли в состоянии депрессии, в то время, как у остальных угнетение носило только переходящий характер. При введении этим животным еще больших доз морфина (300—600 мг/кг) у них появлялись судороги, а спустя 2—6 часов наступала смерть. Минимальная доза морфина, вызывающая угнетение обезьян, равнялась 2 мг/кг.

Кольб и Дю Мец (L. Kolb и. A. G. Du Mez, 1931), Н. Эдди и др. (1934) указывают, что угнетающей дозой для *Macacus rhesus* является 10 мг/кг; 25 мг/кг вызывает легкий сон, а 85—110 мг на 1 кг приводит к смерти без предварительных судорожных явлений.

Шимпанзе оказались более чувствительными к морфину. Так, по наблюдениям Спрега (S. D. S. Spragg, 1940), морфин в дозе 1,0—1,9 мг/кг вызывает у этих животных почесывание, колебания просвета зрачков. При больших дозах (2—2,9 мг/кг) наступает сонливость. Феномен почесывания появлялся спустя 5—10 минут. В периоде максимального успокоения он резко уменьшался и снова появлялся спустя примерно 5—6 часов, когда действие морфина проходило. В фазе последействия наблюдалось легкое нарушение координации движений, снижение аппетита; при испражнении фекалии были плотными, что наблюдалось и в последующие 48 часов. Аналогичная картина отмечается и при введении больших доз морфина — 3—4 мг и больше.

Для характеристики особенностей реакции животных на действие морфина следует отметить, что у животных, которые после введения морфина успокаиваются и засыпают, параллельно наблюдается сужение зрачков и, наоборот, у животных, которые реагируют на морфин возбуждением, зрачки расширяются. Такое различие связано, по-видимому, с особенностями функциональной настройки вегетативной нервной системы у этих

животных. Наблюдения показали, что двигательное возбуждение выражено, как правило, у животных с пониженным тонусом блуждающих нервов. В соответствии с этим оказалось, что эти животные малочувствительны к типичным ваготропным стимуляторам.

Меньон (Maignon, 1935) указывает, что после введения лошади и коровам пилокарпина ритм сердечной деятельности замедляется у них на 3—4%, в то время, как у крысы — на 24%, у кролика — на 21—35%, у собак — на 43%, а у морских свинок — на 61%.

У человека после приема морфина в дозе 10—20 мг в первой фазе отмечается облегчение. При этом, по данным Фере, работоспособность может повышаться. Фаза облегчения сменяется затем фазой успокоения и сна (Крепелин — Kräpelin, 1892; Н. В. Вершинин, 1928, и др.).

Вместе с тем следует сказать, что не все люди одинаково реагируют на действие морфина. Гвинард (1890), Джонс (M. Jones, 1895) и др. указывают, что многие женщины реагируют на введение морфина не успокоением, а возбуждением.

В последнее время в литературе снова поднимается вопрос о характере первичной реакции на морфин людей, не привыкших к этому яду.

Ласагна и сотр. (Lasagna et al., 1955), Смит и Бичер (G. M. Smith a. H. K. Beecher, 1959, 1962) на основе опроса сообщают, что у лиц, не привыкших к опиатам, прием морфина вызывает умственное помрачение. Аналогичные данные были приведены Кристи (G. Christi et al. 1958).

Смит, Симке и Бичер (G. M. Smith, Ch. W. Semke a. H. K. Beecher, 1962) проводили сравнительное изучение морфина (10 мг) и героина (4 мг) на добровольцах студентах 21—32-летнего возраста. При этом использовался двойной «слепой» метод исследования. Установлено, что морфин и героин вызывают статистически достоверные сдвиги психической деятельности, которые касаются в первую очередь скорости, а не точности выполнения проб. Причем эти сдвиги появляются не ранее чем через 40 минут и не позднее чем через 5 часов 40 минут после приема препаратов. На фоне героина они выражены сильнее, чем на фоне морфина.

На основании приведенных нами данных можно сделать заключение, что чувствительность и характер реакции животных на действие морфина определяются уровнем развития больших полушарий головного мозга и особенностями функциональной настройки вегетативной нервной системы. Наряду с этим определенное значение имеют также возрастные и половые особенности организма и его эндокринный профиль. Известно, что дети более чувствительны к морфину, чем взрослые. Первая фаза эйфории у них либо не выражена, либо улавливается

с тру
Тако
лично
и ды
ние
стви
500 р
1928)
Ос
ных
не ра

с трудом, и на первый план выступает наркотический эффект. Такое различие, как это будет показано дальше, связано с различной степенью зрелости больших полушарий головного мозга и дыхательного центра. Огромную роль играет также состояние гипофизарно-адреналовой системы. Установлено, что чувствительность к морфину адреналэктомированных крыс в 400—500 раз выше, чем у интактных животных (Левис — у. Lewis, 1928).

Основы, определяющие особенности внешней реакции животных и человека на действие морфина, остаются во многом еще не раскрытыми.

IV

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА РЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейротропное действие морфина является столь очевидным, что с его помощью пытались обнаружить нервные элементы даже у простейших (Дарвин — С. Darwin, 1875; Шварц — J. Schwartz, 1897; Нерешеймер — E. R. Neresheimer, 1903; А. С. Закс, 1948).

В сложном симптомокомплексе, характеризующем внешнюю реакцию человека и различных животных на введение терапевтических и токсических доз морфина, можно разграничить две фазы. В первой фазе обращают на себя внимание признаки то большего, то меньшего облегчения, которые во второй фазе уступают место явлениям, характеризующим торможение рефлекторной деятельности организма. Можно думать, что в основе этих фазовых явлений лежит изменение функционального состояния приборов периферической и центральной нервной системы. Если учесть, что начальными звеньями рефлекторных аппаратов являются экстеро- и интерорецепторы, то прежде всего возникает вопрос о действии морфина на различные афферентные образования.

Вопрос о влиянии морфина на рецепторы и нервные проводники остается еще не вполне ясным.

Одни авторы (В. Бакст — W. Baxt, 1869; Лихтенфельс и Эуленбург — Lichtenfels, Eulenburg; Кривой — W. A. Krivoj, 1960, и др.) считают, что морфин снижает возбудимость чувствительных окончаний и нервных проводников и даже рекомендуют его в качестве местно-анестезирующего средства.

Арнольд (Arnold, 1895) и др., наоборот, указывают, что на двигательный аппарат и чувствительную поверхность тела морфин не оказывает действия и что наблюдаемая при этом анагезия зависит от его действия на мозг.

Многочисленные наблюдения показали, что наиболее чувствительной к действию морфина оказалась сфера замыкания, т. е. место переключения импульсов с афферентных на эфферентные проводники в различных отделах центральной нервной системы.

Хорошо известно, что первичной сферой замыкания в пределах центральной нервной системы являются центры спинного мозга. Первые исследования по этому вопросу были проведены А. Я. Данилевским (1867) на «интактных» и «спинальных» лягушках. При этом оказалось, что при введении морфина «ин-

тактным» животным у них наступает торможение спинномозговых рефлексов. После перерезки у этих лягушек спинного мозга на уровне IV желудочка рефлекторная деятельность спинальных центров постепенно восстанавливалась. Повторное введение «спинальным» лягушкам даже больших доз морфина не вызывало нарушения рефлексов. При односторонней перерезке спинного мозга торможение рефлексов после введения морфина отмечается только на интактной стороне. На этом основании автор приходит к заключению, что угнетение рефлексов спинного мозга лягушек под влиянием морфина осуществляется по типу сеченовского торможения. При этом он отмечает, что рефлекторные ответы на раздражение кислотой подавляются, а на механическое раздражение, наоборот, повышаются.

Наблюдения А. Я. Данилевского позднее были подтверждены исследованиями Гуда и Виклера (R. W. Houde and A. Wikler, 1951) и другими авторами. Такаги, Матсумура, Янаи и Огиу (H. Takagi, M. Matsumura, A. Janai, K. Ogiu, 1955) показали, что при введении морфина (7 мг/кг) интактным кошкам, вызываемые раздражением седалищного или чревного нерва полисинаптические разряды снижались или полностью подавлялись. Слегка снижались также и моносинаптические разряды. Эффект длился 10—30 минут. В некоторых случаях перед наступлением угнетения наблюдалось преходящее увеличение полисинаптических разрядов. Медленные потенциалы, отводившиеся от дорзальных корешков и дорзальных пучков, также угнетались морфином.

Аналогичные результаты были получены на «среднемозговых» и «таламических» кошках. У кошек с высокой перерезкой спинного мозга между C_1 и C_2 заметно ослабевали полисинаптические разряды, моносинаптические разряды снижались слабее. При этих условиях торможение разрядов после введения морфина длится 5—10 минут, т. е. короче, чем у целых, «таламических» и «среднемозговых» кошек.

У кошек с низкой перерезкой спинного мозга на уровне Th_1 , Th_2 или L_2, L_3 даже двойная доза морфина не вызывала торможения разрядов. На основании этих фактов авторы приходят к заключению, что торможение разрядов под влиянием морфина обязано «не прямому воздействию на сегментарные рефлексы», а нисходящему тормозному влиянию, осуществляемому через высшие уровни центральной нервной системы. Причем в реакции центральной нервной системы на действие морфина авторы уловили две фазы: фазу облегчения и фазу торможения.

Фазовые изменения они трактуют с позиции Мегоуна и др. (H. W. Magoun and R. Rhines, 1946; R. Rhines and H. W. Magoun, 1946; H. T. Nicmer and H. W. Magoun, 1947), которые допускают наличие в ретикулярной формации мозгового ствола специальных

и самостоятельных механизмов облегчения и торможения. Авторы пытались даже выяснить место расположения этих механизмов и характер действия на них морфина. С этой целью они производили одностороннее электрическое повреждение участков мозга, где, по представлениям Мегоуна, располагаются механизмы возбуждения и торможения. Область разрушения вентромедиальной части ретикулярной формации включала оба красных ядра и ядро моста, ядро глазодвигательного нерва оставалось интактным. Авторы полагали, что при нанесении такого повреждения они выключали тормозной район Мегоуна. При этих условиях после введения морфина (7 мг/кг), они наблюдали облегчение как моносинаптических, так и полисинаптических рефлексов. Признаки торможения отсутствовали даже при введении двойной дозы морфина. После повреждения механизма облегчения та же доза морфина вызывала полное угнетение полисинаптических и частичное угнетение моносинаптических разрядов. Тормозной эффект продолжался свыше часа. Зона разрушения механизма облегчения в ростральном конце ретикулярной формации достигала верхнего уровня Nucleus caudalis, каудальный ее конец находился у фронтального уровня ядра Дейтерса. Латеральная часть ретикулярной формации также разрушалась без нарушения красных ядер.

Данные, полученные авторами с помощью таких методических приемов, представляют несомненный интерес. Они подтверждают факт центрального торможения рефлекторной деятельности спинного мозга, впервые установленный И. М. Сеченовым (1863), А. Я. Данилевским (1867), а также наблюдениями Мегоуна и его сотрудников (1946).

Наряду с этим Э. Б. Арушанян (1958) указывает, что при проведении опытов на лягушках морфин (15—25 γ/г), введенный в брюшную полость, ослабляет сеченовское торможение, вызываемое как наложением кристалла поваренной соли, так и электрическим током.

Нам представляется, что концепция Такаги, Матсумуры, Янани и Огиу (1955) не может дать полного представления о механизме центрального торможения моносинаптических и полисинаптических рефлексов спинного мозга, так как при анализе полученных ими фактов остается неясным, что повреждали авторы путем электролиза — первичные механизмы облегчения и торможения или же проводящие пути, связывающие спинной мозг с четверохолмными и корой головного мозга. При трактовке фазовых явлений эти авторы допускают, что морфин оказывает стимулирующее действие как на облегчающую, так и на тормозящую зону ретикулярной формации мозгового ствола, но «тормозной эффект, — подчеркивают они, — так велик, что облегчающий эффект у интактных кошек перекрывается тормозным».

Нужно выразить сожаление, что при трактовке фазовых явлений в реакции животных на действие морфина авторы не использовали учение школы Н. Е. Введенского — А. А. Ухтомского о сравнительной реактивности приборов центральной нервной системы и данных о взаимозависимости между возбуждением и торможением как фазах в реакции центральной нервной системы и отдельных ее приборов на действие того или иного раздражителя. Если бы авторы стали на позиции этой школы, им не пришлось бы прибегать к гипотетическим построениям Мегоуна и его сотрудников для объяснения явлений облегчения и торможения, которые ими наблюдались у интактных, «таламических» и «среднемозговых» кошек при введении морфина.

Для понимания сферы приложения и характера действия морфина на центральную нервную систему большой интерес представляет, нам кажется, указание Матсумура, Янаи и Огиу на то, что адреналин и эфедрин, будучи стимуляторами центральной нервной системы, потенцируют действие морфина на спинальные рефлексы. Причем такой эффект наблюдался только у «интактных» кошек. У «таламических», «среднемозговых» и «спинальных» кошек он отсутствовал.

Эти факты гармонируют с данными Янаи (A. Janai, 1955), который наблюдал феномен потенцирования действия морфина со стороны симпатомиметических аминов на мышцах. В соответствии с этим Сануки (K. Sunuki, 1957) с помощью метода регистрации оборонительной реакции на термические раздражения показал, что анальгезирующее действие морфина у адреналэктомированных мышей проявляется слабее. Введение в этих условиях морфина совместно с адреналином (100 мг/кг) восстанавливает анальгезирующее действие последнего у оперированных животных. При этом сам адреналин в указанной дозе анальгезирующим действием не обладает.

На основании этих опытов авторы приходят к заключению, что в механизме торможения спинальных рефлексов под влиянием морфина определенную роль играет изменение функционального состояния коры головного мозга. Вместе с тем, опыты показали, что морфин оказывает и непосредственное действие на спинной мозг, но в меньшей степени.

Так, Ирвин, Гоуд, Беннет, Гондершотт и Сиверс (S. Irwin, R. W. Houde, D. R. Bennet, Hendershott a. M. H. Seevers, 1951) показали, что у «спинальных» собак и крыс морфин повышает порог реактивности к термическим стимулам. Гоуд с сотрудниками (Houde, 1949) установили, что порог кожного подергивания в ответ на лучистое тепло, приложенное к коже спины у собак, у которых спинной мозг был перерезан между C_5 и C_6 , повышается при введении морфина в вену в дозе 2—10 мг/кг.

Бодо и Брук (R. C. Bodo a. C. Mc. C. Brooks, 1937) в условиях хронического опыта наблюдали реакцию «спинальных» кошек на введение морфина. При этом было установлено, что морфин тормозит флексорные и филипсоновые рефлексy и угнетает слегка коленный рефлекс, особенно его клонические компоненты, если последние выражены. В условиях острого и хронического опыта на спинальных

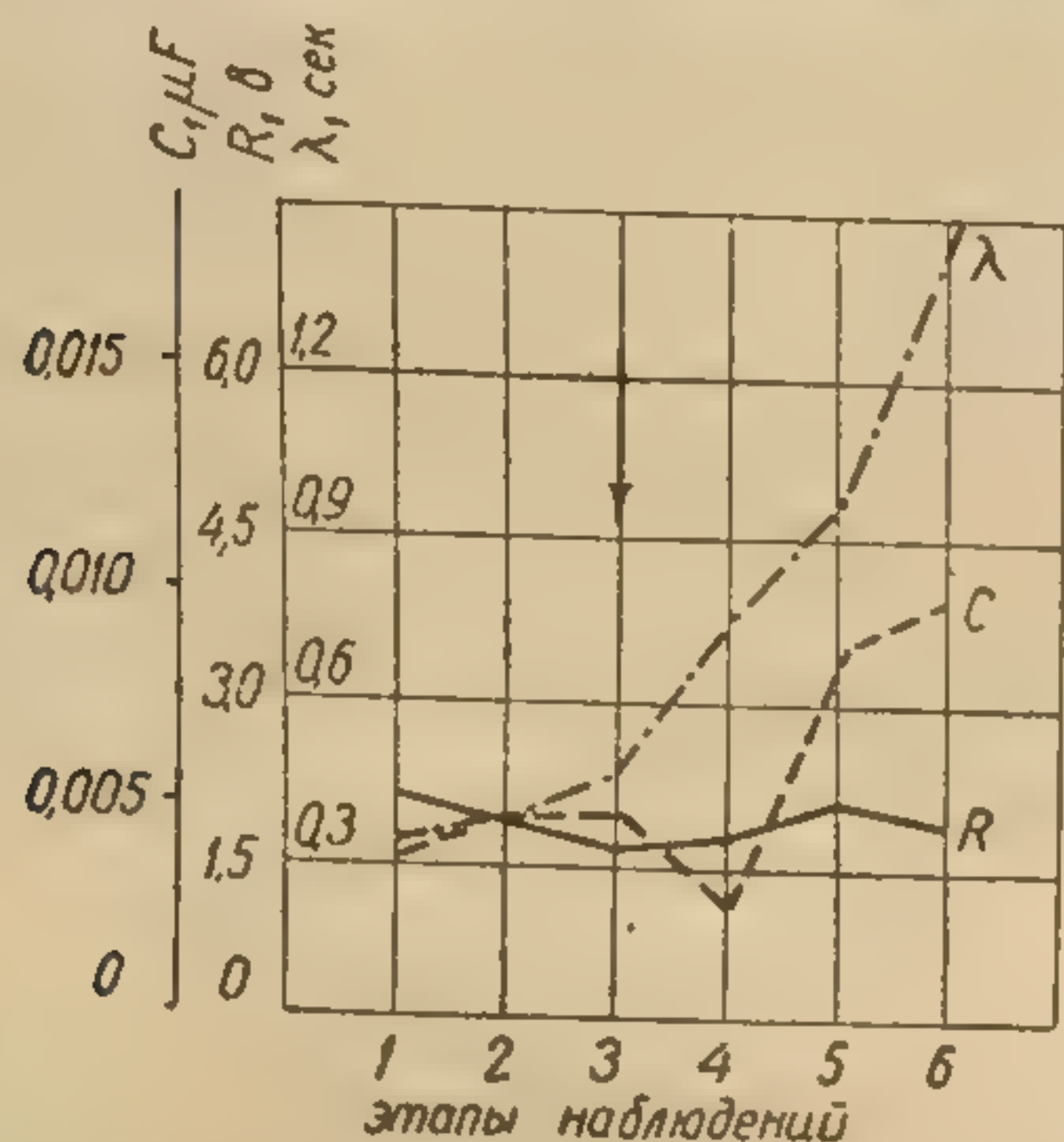


Рис. 5. Влияние морфина на параметры возбудимости двигательного центра большеберцовой мышцы в спинном мозгу. Опыт 17/XII 1957 г. Кошка, самец, вес 2,5 кг. R — реобазис; C — хронаксия; λ — константа аккомодации. Стрелка соответствует моменту введения морфина (5 мг/кг).

дуги снижаются. Большие дозы морфина (15 мг/кг) снижают потенциалы действия в двухнейронной дуге, в то время, как вольтаж потенциала в многонейронной дуге претерпевает двухфазные изменения: в первой фазе он уменьшается, а затем увеличивается.

Исследования Е. Т. Зленко (1961), проведенные на кошках, также показали, что под влиянием морфина (5 мг/кг) в центрах сгибателя (большеберцовой мышцы) наблюдается увеличение реобазиса (R) на 7,8%, хронаксии (C) — на 275% и константы аккомодации (λ) — на 187% (рис. 5). Такое сочетание сдвигов (особенно первых двух показателей) характерно для парабитического состояния.

Аналогичные данные были получены на собаках (Гуд, Виклер, Морвин — R. W. Houde, A. Wikler, Morwin, 1951).

Эти наблюдения показывают, что даже в пределах одного и того же сегмента спинного мозга морфин влияет на различные его структуры неодинаково. Одни из них он угнетает, а другие,

наоборот, даже несколько стимулирует. Причем реакция на действие морфина носит двухфазный характер. Такая реакция характерна для действия на спинной мозг стимуляторов.

Механизм торможения рефлекторной деятельности спинного мозга под влиянием морфина изучается и в других лабораториях. Так, например, Массон (Н. В. Masson, 1956) предполагает, что точкой приложения действия морфина в спинном мозгу является терминальная часть первого нейрона болевой чувствительности.

Н. А. Круглов (1961) полагает, что в механизме нарушения рефлекторной деятельности спинного мозга под влиянием морфина определенную роль играет угнетение вставочных волокон к мотонейронам. Однако трудно себе представить, чтобы действие морфина на приборы центральной нервной системы носило избирательный характер. Поэтому было бы более правильным ставить вопрос о сравнительной реактивности различных отделов и образований центральной нервной системы по отношению к морфину. В этом плане большой интерес представляют исследования Кривого и Хаггинса (W. A. Krivoj a. R. A. Huggins, 1961). Авторы изучали действие морфина и его аналогов, а также налорфина на биопотенциалы задних корешков.

В свое время Берроном и Метьюсом (D. H. Barron a. V. H. C. Matthews, 1938) было установлено наличие отрицательных разрядов со стороны задних корешков, смежных с теми, которые подвергались раздражению и проявляли положительные сдвиги. Анализ динамики заднекорешковых потенциалов приводит Ллойда и Мак Интайра (D. P. C. Lloyd a. A. K. Mc. Intyre, 1949 — рис. 6) к заключению, что они имеют сложное происхождение и состоят из пяти разных потенциалов. Первые три связаны с импульсацией, поступающей в мозг от первичных афферентных волокон. Четвертый связан частично с остаточной негативностью конечной части первичных афферентных волокон и отчасти с остаточной негативностью вторичных нейронов. Пятый потенциал был обнаружен как следствие негативности смежных нейронов. Это было подтверждено Рудиным и Эйзенманом (D. O. Rudin a. G. Eisenman, 1953), а затем Икклсом и Крневицом (Y. C. Eccles a. K. Krnjevic, 1959).

Исходя из этих предпосылок, Кривой и Хаггинс (1961) показали, что морфин (1,5—10 мг/кг), метадон (5 мг/кг), меперидин (20 мг/кг) и налорфин (2 мг/кг) угнетают остаточный отрицательный потенциал, т. е. пятый дорзально-корешковый. Причем эффект, вызываемый морфином, метадоном и меперидином, снимался налорфином, который сам по себе в дозе 5 мг/кг также угнетал этот пятый потенциал. Ни один из этих ядов не оказывал заметного влияния на потенциалы 1, 2, 3 и 4. Этот

факт, а также то обстоятельство, что ни один из ядов не угнетал моносимпатических спинальных рефлексов, на что указывал Викалер (A. Wikler, 1944, 1945), приводит авторов к заключению, что эти яды оказывают прямое действие на пятый,

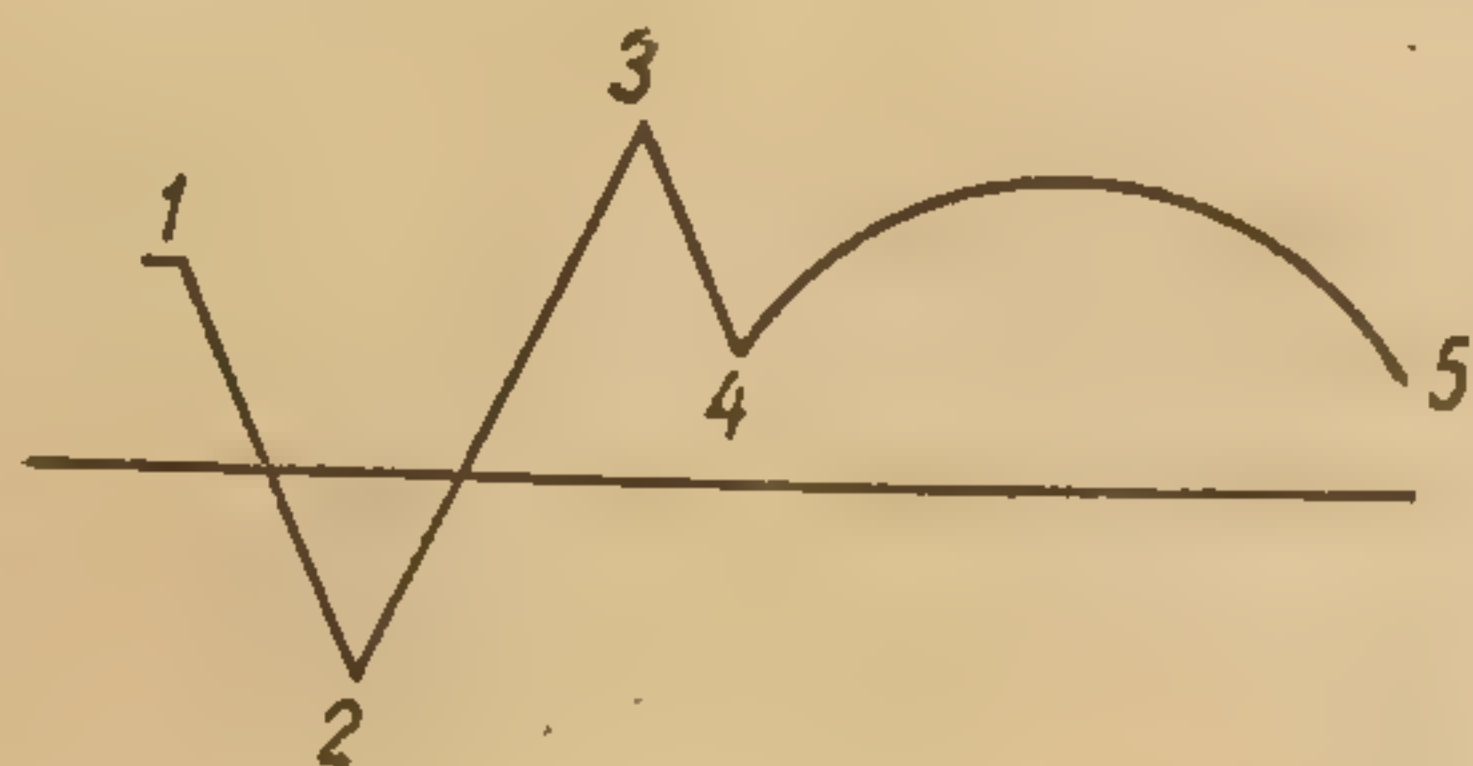


Рис. 6. Динамика заднекорешковых потенциалов.
(По D. P. C. Lloyd и A. K. McIntyre).

остаточный потенциал, возникающий во вторичных нейронах спинного мозга (Ллойд и Мак Интайр, 1949; Боннет и Бремер — Y. Bonnet и A. Bremer, 1949; Икклс и Крневик, 1959).

Важным является то, что пятый потенциал связан с повышением возбудимости (Грассер и Грехем — H. S. Grassner и H. T. Graham, 1933; Рудин и Эйзенман, 1953). Уменьшение величины пятого потенциала — признак снижения возбудимости спинного мозга.

Не менее значительно и то, что дозы морфина, угнетающие пятый потенциал и вызывающие аналгезию, приблизительно одинаковы (Викалер, 1944).

Так как изучаемые эффекты проявляются и на децеребрированных и «спинальных» кошках при постоянном кровяном давлении и дыхании, можно думать, что они возникают как результат прямого действия ядов на мозг.

В нашей лаборатории также были получены факты, свидетельствующие о преимущественном влиянии морфина на вставочные нейроны спинного мозга. При изучении параметров возбудимости спинальных центров у кошек Е. Т. Зленко (1958, 1959) обнаружила, что под влиянием морфина более глубокие функциональные сдвиги рефлекторной деятельности при электрическом раздражении наступают в задних рогах сравнительно с передними.

На рис. 7 представлены данные двух опытов: от 13/IX 1957 г. — с положением раздражающего микроэлектрода в передних рогах серого вещества спинного мозга и от 17/IX 1957 г. — с локализацией электрода в задних рогах. При раздражении задних рогов на фоне морфина реобазис увеличивается на 45,8% по сравнению с исходной, а при раздражении более лабильных моторных центров — всего на 11%. Степень увеличения хронаксии после введения морфина также оказалась более высокой в клетках задних рогов (160,8%) по сравнению с передними (91%).

Таким образом, торможение рефлекторной деятельности спинного мозга под влиянием морфина является сложным. С одной

стороны, оно связано с действием морфина на центры головного мозга, т. е. с изменением субординационных отношений, а с другой — с нарушением синаптической передачи, обусловленной угнетением деятельности чувствительных нейронов при одновременном повышении лабильности двигательных элементов в центрах самого спинного мозга.

Данные о действии морфина на центры продолговатого мозга будут приведены в соответствующих разделах, где речь

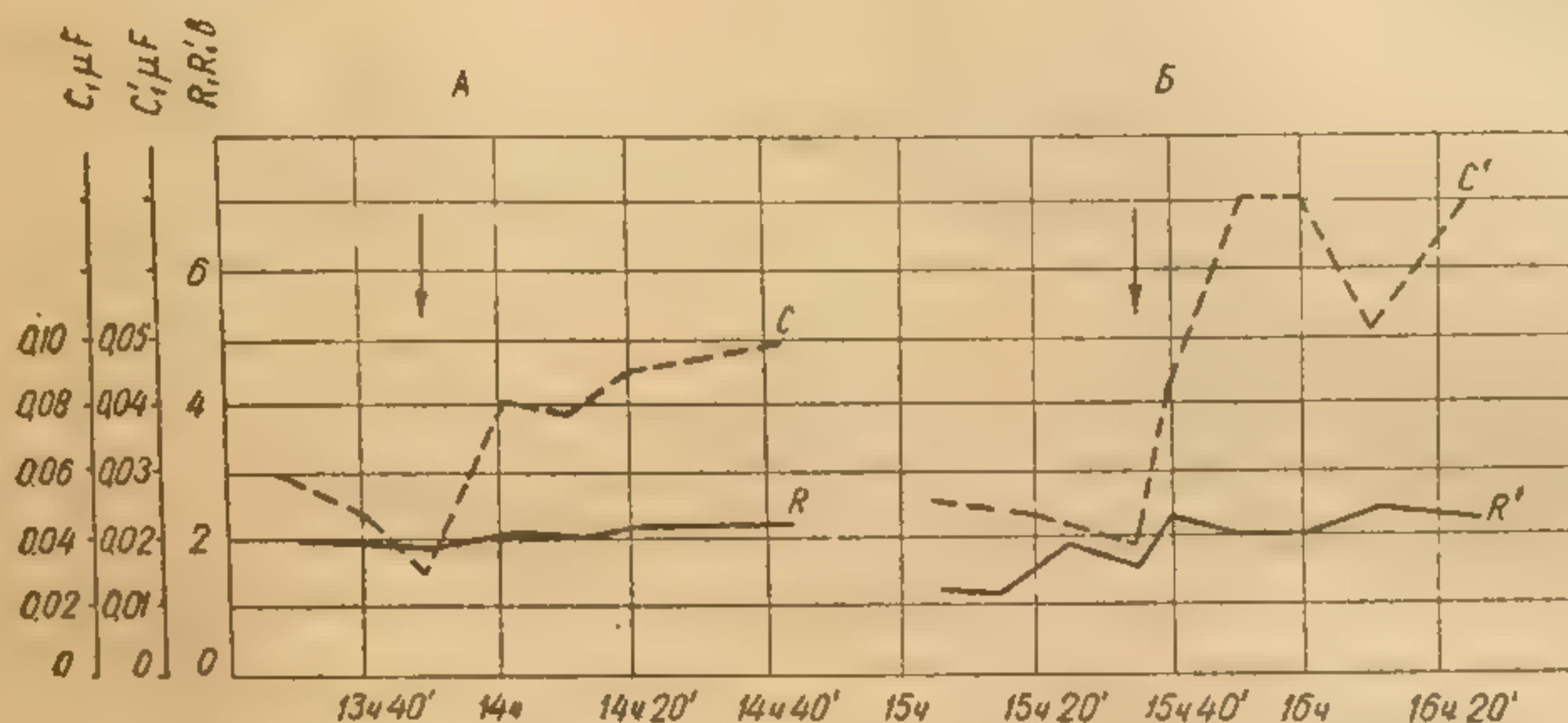


Рис. 7. Влияние морфина на функциональное состояние центров спинного мозга.

А. Опыт 13/IX 1957 г. Кошка, самка, вес 2,7 кг.

Электроды расположены в передних рогах.

Б. Опыт 17/IX 1957 г. Кошка, самка, вес 3,4 кг.

Электроды расположены в задних рогах.

R, R' — реобаза. C, C' — хронаксия.

Стрелкой отмечен момент введения морфина (5 мг/кг).

идет о его влиянии на центральную регуляцию дыхания и аппарата кровообращения.

Специальные экспериментальные наблюдения, проведенные на различных животных, показали, что морфин оказывает влияние и на различные образования среднего мозга. Причем эти образования реагируют на действие морфина неодинаково, что можно поставить в зависимость от уровня их функциональной лабильности.

Наблюдения Виклера (A. Wikler, 1944) на кошках, лишенных коры больших полушарий, показали, что после введения морфина в дозе 5—15 мг/кг экстензорная ригидность изменялась в зависимости от способа введения. При внутривенном введении морфина экстензорное напряжение обычно повышалось, перерастая иногда в судорожный приступ, в то время, как лабиринтные рефлексy не изменялись, а тонические рефлексy ослабевали. В некоторых случаях после введения больших доз

морфина, спустя $1\frac{1}{2}$ —1 час, появлялись ритмические нарушения передних конечностей, сопровождающиеся постепенным нарастанием стартовой ("Startle") реакции при внезапных постукиваниях по столу, на котором покоилось животное. Эти движения можно затормозить, раздражая рецепторы поверхности тела (прикосновение, пощипывание, надавливание на подушечки лапок). Такие раздражения вызывали также замедление дыхания и даже его остановку. В противоположность этому, когда экстероцептивные импульсы уменьшались при поднятии животного над столом, ритмический «бег» резко усиливался. В некоторых случаях такая активность отмечалась даже до инъекции морфина, но после введения его она резко усиливалась. Эти феномены зависят от точности перерезки колликулярных образований, что достигается, как указывает автор, не так просто.

Введение морфина в дозе 2—25 мг/кг децеребрированным собакам спустя 7 недель после операции сопровождается уменьшением экстензорной ригидности довольно отчетливо в задних конечностях и в меньшей степени со стороны передних. Тонические рефлексy в области передних конечностей после введения морфина обнаруживались еще довольно ясно. При этих условиях раздражением пульпы клыка можно вызвать пиломоторные и моторные скелетные рефлексy нижней губы. Степень проявления этих реакций зависит от дозы морфина (Виклер — A. Wikler, 1950).

В литературе имеются указания на то, что двигательное возбуждение кошек под влиянием морфина может быть связано с возбуждающим действием последнего на центры локомоторного аппарата, заложенного в среднем мозге.

Большой интерес представляют наблюдения Бейли и Дэвис (P. Bailey and E. W. Davis, 1942), которые показали, что ограниченное повреждение области между мозговыми ножками среднего мозга вызывает синдром прогрессирующей абстиненции у кошек. На основании этого Виклер (1950) высказывает предположение, что морфин оказывает стимулирующее действие на центры, заложенные между мозговыми ножками, или на аппарат, регулирующий их деятельность.

Особенно большой интерес представляют данные, характеризующие действие морфина на область промежуточного мозга. Здесь происходит переработка нервных импульсов, притекающих по афферентным проводникам, и переключение их на новые нейроны, идущие в различные области коры головного мозга и к эффекторным органам (Г. И. Маркелов, 1934; А. А. Ухтомский, 1945, 1952; У. Пенфильд, 1956; Н. Ф. Попов, 1947; Губер и Кросби, Херрик, 1941). Эта область является также материальным субстратом примитивных эмоций: ощущение голода

и сыто
слажде
туров,
П. К. А
Нуж
точно
га, но
частно
торые
фином.
менее
спинно
зами
действи
лов, А
Возб
ласти
(1932)
аплик
В резу
дороги
Иссл
показа
центра
ся при
при ра
приход
фина я
Спос
черкив
Она у
кишки
облегч
С эти
морфин
Дейс
далось
морфо
3—9-д
тофиль
бугра,
ся выр
потере
(резул
наптич
такие

и сытости, страха и ярости, страдания и радости, боли и наслаждения (И. Лермитт, 1919; С. Дана, 1921; М. И. Аствацатуров, 1934; Н. В. Триумфов, 1949; Л. А. Орбели, 1946; П. К. Анохин, 1956, и др.).

Нужно полагать, что действие морфина на центры промежуточного мозга так же, как и на центры спинного и среднего мозга, носит двухфазный характер. Об этом свидетельствуют, в частности, явления эйфории, а также вегетативные сдвиги, которые наблюдаются при остром и хроническом отравлении морфином. Однако, если учесть, что центры промежуточного мозга менее лабильные по сравнению с центрами коры среднего и спинного мозга, то можно ожидать, что соотношение между фазами возбуждения и торможения здесь будет иным, чем при действии тех же доз морфина на эти образования (И. П. Павлов, А. А. Ухтомский, А. И. Ройтбак, 1949, и др.).

Возбуждающее действие морфина на центры подкорковой области было показано А. И. Смирновым, П. Д. Олефиренко (1932), А. И. Смирновым и Г. М. Шпуга (1932) при прямой аппликации раствора морфина на поверхность мозга карася. В результате у рыбы наступали резкие стрихниноподобные судороги.

Исследования В. В. Закусова (1943, 1946, 1949, 1953) показали, что морфин снижает суммационную способность центральной нервной системы. Это свойство морфина сохраняется при удалении коры, после десимпатизации и уменьшается при разрушении таламуса. На этом основании В. В. Закусов приходит к заключению, что сферой приложения действия морфина являются центры подкорковой области.

Способность морфина облегчать вегетативные рефлексy подчеркивается также работами Р. П. Кругликовой-Львовой (1953). Она указывает, что рефлексy с мочевого пузыря и прямой кишки на фоне морфина и промедола повышаются. Степень облегчения на фоне морфина больше, чем на фоне промедола. С этим связывается, в частности, и болеутоляющее действие морфина.

Действие морфина на область зрительных бугров подтверждалось и наблюдением А. И. Яковлевой (1956), которая при морфологическом исследовании нервной системы кошек после 3—9-дневного введения морфина наблюдала усиление аргентофильности синапсов в передневнутреннем ядре зрительного бугра, которое при большом сроке введения (15 дней) сменяется выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями: потерей нейропилем способности импрегнироваться серебром (результат коллоидохимических изменений) и гипертрофией синаптического аппарата. В других отделах нервной системы такие изменения не наблюдаются. Эти данные гармонируют с

наблюдениями Наито, Куриаки (T Naito, K. Kuriaki, 1958), которые с помощью биохимических методов провели анализ, показывающий, что морфин (100 мг/кг) угнетает активность гистидиндекарбоксилазы в гипоталамусе, в то время, как кофеин такого действия на центры подкорковой области не оказывал.

Таким образом, реакция подкорковых центров на действие морфина носит двухфазный характер: короткая фаза облегчения сменяется затем фазой катодической депрессии.

Так, по наблюдениям Л. А. Орбели, Виклера и др., у собак и кошек после удаления всего неокортекса и части архикортекса можно наблюдать синдром «ложного бешенства», раздражая область подушек лап, сдавливая хвост, с помощью электрического раздражения кожи, и т. д. При этом животное проявляет сложную биологическую реакцию криком, кусанием, царапанием, хлестанием хвостом и другими признаками агрессивного состояния.

Введение таким животным морфина спустя 18 месяцев после операции значительно редуцирует степень проявления этой реакции. После введения морфина у них наблюдались сонливость, снижение рефлекторных реакций, атаксия, понижение температуры тела, замедление пульса и дыхания, повышение порога реакции подергиванием нижней губы при электрическом раздражении пульпы клыка.

При введении больших доз морфина (250 мг/кг) симптомы ложного бешенства угнетались более значительно с затягиванием реакции до 2 суток. Эти наблюдения гармонируют с данными Метлера и Куллера (F. A. Mettler a. E. Culler, 1934), которые показали, что наркотическое действие морфина значительно усиливается после удаления коры головного мозга. Клинические и экспериментальные наблюдения приводят Виклера к заключению, что характер действия морфина на рефлекторные приборы промежуточного мозга и мозгового ствола зависит от дозы. На это указывает тот факт, что после введения анальгезирующих доз морфина, ЭЭГ существенно не изменяется. При повторном введении морфина животным и человеку на ЭЭГ появляются «сонные» волны, как при деафферентации коры. Андревс (H. L. Andrews, 1941) показал, что у морфинистов процент альфа-волн был очень высоким. Причем у таких лиц симпатическая нервная система крайне неустойчива (Гиммельсбах — С. К. Himmelsbach, 1941).

Вместе с тем следует отметить, что рефлекторные приборы, заложенные в области промежуточного мозга, реагируют неодинаково. Так, после введения малых и больших доз морфина рефлекс испуга был повышен, а корнеальный и мигательный рефлексы существенно не изменялись. На это указывает также

И. С. Александров (1953), подчеркивая неодинаковую чувствительность к морфину теплорегулирующего и слюноотделительного центров.

Наблюдения Виклера (A. Wikler, 1943, 1944, 1945) на кошках, лишенных коры головного мозга, в условиях хронического опыта показали, что у этих животных так же, как и у собак, морфин подавляет моторно-скелетный компонент «мнимого бешенства». Правда, у этого вида животных действие морфина проявляется слабее, чем у собак.

Однако, если у «таламических» кошек удалить таламус и базальные ганглии, то у такого «гипоталамического» животного морфин не подавляет в такой степени симптомов «ложного бешенства» и моторное беспокойство появляется у них раньше, чем у «таламических» кошек.

В этом плане большой интерес представляют наблюдения Массермана (J. H. Masserman, 1939), которые показали, что морфин, введенный локально в область гипоталамуса (1—10 мг, общая доза) или интраперитонеально (30—100 мг, общая доза), не уменьшает приступов «ложного бешенства», вызванных прямым электрическим раздражением центров гипоталамуса у интактных кошек и у кошек под легким эфирным наркозом. К этому следует добавить, что у «таламических» кошек морфин также усиливает экстензорную ригидность передних конечностей. Мигательный и корнеальный рефлекс остаются без изменения.

Таким образом, чувствительные и двигательные центры как промежуточного, так и среднего мозга, реагируют на действие морфина неодинаково.

Аналогичные факты сообщает Гамбургер (W. E. Hamburger, 1940) и др.

Олдс и Тревис (y. Olds a. R. P. Travis, 1960) указывают, что спонтанная биоэлектрическая активность центров покрышки под влиянием морфина усиливается, а в центрах гипоталамуса тормозится. Однако следует сказать, что вопрос о дифференциальной лабильности центров подкорковой области и их сравнительной реактивности по отношению к морфину и другим лекарственным препаратам изучен мало. Это одна из актуальнейших проблем физиологии и фармакологии центральной нервной системы, которая будет привлекать внимание исследователей на протяжении ближайших десятилетий.

Не менее важен вопрос о действии морфина на рефлекторную деятельность коры головного мозга и других высоколабильных приборов центральной нервной системы.

В свое время Гитциг (E. Hitzig, 1873, 1874), Фритш и Гитциг (Fritsch u. E. Hitzig, 1870) наблюдали, что чувствительные и двигательные образования коры головного мозга реагируют на действие морфина по-разному. Подергивание за твердую

мозговую оболочку животного, находящегося в состоянии глубокого морфийного угнетения, не вызывало ни крика, ни попытки освободиться, в то время, как рефлекторное смыкание век и другие тактильные рефлексы сохранялись. Авторы обращают внимание на то, что двигательная зона коры головного мозга при этих условиях сохраняет свою возбудимость.

Опыты Гитцига гармонируют с наблюдениями Гитунга и Гарвея, которые также отмечают, что у животных в состоянии морфийного наркоза двигательные функциональные области коры головного мозга нормально возбудимы. На это позднее указывает В. В. Закусов (1952), И. С. Александров (1953) и др.

Во время глубокого морфийного торможения рефлекторной деятельности организма прямую возбудимость по отношению к электрическим раздражениям сохраняют не только элементы двигательной коры головного мозга, но и двигательные нервные проводники. Об этом, в частности, свидетельствуют наблюдения Витковского (1877), который на лягушках показал, что морфин прямого действия на моторные нервы не оказывает. Так, если перед отравлением животного морфином перерезать седалищный нерв, то возбудимость периферического отрезка на протяжении нескольких часов не изменяется, несмотря на то, что у животного обнаруживаются очевидные признаки морфийной интоксикации. В противоположность этому возбудимость двигательных проводников, которые сохраняют свою связь с центральной нервной системой, была понижена, что может указывать на изменение субординационной хронаксии. Об этом свидетельствует также снижение электрической возбудимости двигательного нерва у лягушек, перенесших частые, повторные тетанические судороги, обусловленные введением токсических доз морфина. Аналогичные изменения можно наблюдать у лягушек после введения им судорожных доз стрихнина и тебаина, если нерв оставить целым. Если же его перерезать или нарушить центральную нервную систему, судороги предотвращаются. Это своеобразное торможение рефлекторной деятельности за счет понижения возбудимости чувствительных образований при одновременном сохранении рефлекторной возбудимости двигательной сферы до известной степени проливает свет на механизм двигательного успокоения животных и человека под влиянием морфина. Особенностью этого состояния является своеобразное сочетание пассивности с сохранением возбудимости.

Для понимания сложной картины, характеризующей реакцию высших животных и человека на морфин, большое значение имеют данные, полученные при изучении его действия на биоэлектрическую активность коры, а также на синтетическую деятельность больших полушарий головного мозга.

Виклер и Альтшуль (1950) и многие другие изучали влияние малых и больших доз морфина на биоэлектрическую активность

коры
подко
2 мг/
медле
нового
нии ж

Обз
актив
са (L.
исслед
кроли
а. М.
исслед
под вл
ся бол
в дви
П. Ф.

Наб
С. Ма
энцефа
исходн
замора
сопров
в тече
а у об
ритма.

Вик.
заны с
ние ко
вызыв
gison,
E. W.
измене
сложн
действ
импуль
медиа
ших д
дорож
ются
Оба з
эфиро
1936).

В на
фактов
фина
ваущи

4 Батра

Прямые наблюдения А. И. Смирнова и П. Д. Олефиренко (1932), А. И. Смирнова и Г. М. Шпуга (1932) показали, что непосредственная аппликация морфина на поверхность мозга кошки и собаки в затылочной, теменной и сенсомоторной области вызывает резкие стрихниноподобные судороги.

Современные достижения электроэнцефалографии позволяют проводить прямые наблюдения реакции коры головного мозга на действие морфина. Факты, полученные с помощью этого метода, противоречат представлениям об угнетающем действии морфина на центры коры головного мозга. Так, наблюдения Крепакс и Инфантилина (Р. Срепах, F. Infantellina, 1955, 1956) показали, что при аппликации на кору головного мозга кошки 1% раствора солянокислого морфина можно было наблюдать в течение 4—11 минут оживление ее спонтанной биоэлектрической активности. Причем при нанесении повторных раздражений наблюдалось увеличение потенциала волн при одновременном снижении их частоты. Если электрическую активность коры головного мозга подавить эзеринном, то после нанесения морфина она восстанавливается с последующим развитием явлений, типичных для действия морфина. На изменения, вызванные в коре морфином, атропин действия не оказывает.

В другой работе эти же авторы изучали влияние 1% раствора солянокислого морфина в течение 6—8 минут на электрическую активность изолированных участков коры головного мозга интактных собак (первая группа) и собак с выработанным предрасположением к эпилепсии (вторая группа). В первой группе в 70% случаев, спустя 2—10 сек. после аппликации морфина они наблюдали появление медленных волн с низкой амплитудой и зубчатыми контурами. Приблизительно через 10 минут после начала обработки морфином длина этих волн уменьшалась, контуры становились более гладкими. Через 15 минут частота и амплитуда волн возрастали. Через 30 минут частота волн удваивалась. В тех случаях, когда спонтанная электрическая активность коры отсутствовала, обработка ее морфином вызывала появление аналогичных волн, но меньшей частоты.

Раздражение коры прямоугольными стимулами длительностью 0,5 м/сек в норме вызывало появление описанных выше волн. Под влиянием морфина порог возбудимости коры незначительно и нестойко снижался. В течение первых 30 минут он существенного влияния на последствие многократных раздражений не оказывал. Повторная обработка морфином через 30 минут увеличивала частоту спонтанно возникающих волн, количество которых в единицу времени медленно, но непрерывно возрастало и превышало иногда начальные величины в три

и бол
морфи
раздр
мени
конву
У с
личны
спонта
жений
тивно
морфи
драже
когда
С эти
фера
ни ме
спино
отмеча
больш
коподо
нет ни
воду,
фина,
Викл
зрения
низма
Таки
морфи
они бы
дееспос
В это
ницына
при со
сомото
лях и
изучени
новил,
слухов
полях
проекц
При
циативн
ховой и
Иссле
боратор
ковой ч
мечаетс

коры головного мозга собак. Их наблюдения показали, что при подкожном или внутримышечном введении морфина в дозе 2 мг/кг на электроэнцефалограмме появляются нерегулярные медленные волны с большой амплитудой, характерные для волнового процесса при естественном и медикаментозном засыпании животного.

Обзор наблюдений о действии морфина на биоэлектрическую активность коры головного мозга можно найти в статьях Вудса (L. A. Woods, 1956) и Виклера (A. Wikler, 1957). Обширные исследования в этом плане на людях, а также на собаках и кроликах были проведены Ганглоффом и Монье (H. Gangloff a. M. Monnier, 1957), Н. В. Голиковым и др. При этом рядом исследователей было установлено, что явления синхронизации под влиянием морфина в чувствительной зоне коры проявляются более отчетливо и бывают выражены в большей степени, чем в двигательной зоне (Г. Е. Батрак, С. И. Хрусталева, 1956; П. Ф. Крышень, 1961).

Наблюдения Нимса, Маршала и Нильсема (G. F. Nims, C. Marshall a. Nielsem, 1941) показали, что характер электроэнцефалограммы при введении животному морфина зависит от исходного состояния коры головного мозга. Так, при локальном замораживании коры введение морфина животному (20 мг/кг) сопровождалось появлением на электроэнцефалограмме у собак в течение 2,5 часов генерализованных высоковольтных пиков, а у обезьян генерализованных спайков — на фоне медленного ритма.

Виклер (A. Wikler, 1950) предполагает, что эти явления связаны с судорожным действием морфина, так как замораживание коры на фоне пентабарбиталового наркоза этих явлений не вызывает. Впрочем, Форберс и Морисон (A. Forbers a. B. R. Morison, 1939), Морисон, Димпсей и Морисон (R. S. Morison, E. W. Dempsey a. B. R. Morison, 1941) полагают, что механизм изменения ЭЭГ при введении в организм морфина является сложным и определяется, с одной стороны, непосредственным действием морфина на кору головного мозга, а с другой — импульсами, возникающими в результате действия морфина на медиальное ядро таламуса. После введения в организм больших доз морфина они наблюдали на ЭЭГ билатеральные судорожные разряды, аналогичные разрядам, которые появляются в результате стимуляции медиального ядра таламуса. Оба эти эффекта подавляются наркотиками, в частности эфиром (Дербишайр и сотрудники — A. J. Derbyshire a. oth., 1936).

В настоящее время накопилось уже достаточное количество фактов, свидетельствующих о непосредственном действии морфина на кору головного мозга и до известной степени раскрывающих характер этого действия.

и более раз. Через 50—55 минут после первой обработки коры морфином волны, появляющиеся в результате многократных раздражений, наблюдались в течение более длительного времени (до 15—20 сек.) и приобретали отчетливо выраженный конвульсивный характер.

У собак второй группы обработка морфином не вызывала отличных от нормы изменений в характере волн, возникающих спонтанно или под влиянием единичных электрических раздражений. Многократные раздражения вызывали судорожную активность, длительность которой возрастала после обработки морфином. Морфин снижал также критическую частоту раздражений, вызывающих судорожную активность в случаях, когда она была слишком высокой (Крепакс, Инфантелина, 1958). С этими наблюдениями согласуются также данные Леймдорфера (A. Leimdorfer, 1949), который показал, что ни морфин, ни метадон не вызывают существенных изменений в электро-спинограмме кошек, хотя при введении больших доз морфина он отмечает появление небольших периодических разрядов. После больших доз метадоны на электрокортикограмме появляются пикоподобные приступообразные разряды, а в электроспинограмме нет никаких изменений. На основании этого автор пришел к выводу, что судорожное действие метадоны и, по-видимому, морфина, имеет корковое, а не спинальное происхождение.

Виклер и Франк (A. Wikler a. Frank, 1949) разделяют точку зрения Леймдорфера (A. Leimdorfer, 1948) относительно механизма морфийных судорог.

Таким образом, эти данные дают основание полагать, что морфин действует на корковые центры как стимулятор, и если они были угнетены, то он восстанавливал их функциональную дееспособность.

В этом плане большой интерес представляют данные Л. Н. Сеницына (1962). Опытами на кошках ему удалось показать, что при соматической стимуляции морфин облегчает ответы в сенсомоторном поле коры и угнетает их в ассоциативных полях и в полях специфической зрительной проекции. При изучении влияния морфина на слуховой анализатор автор установил, что морфин облегчает ответы в полях специфической слуховой проекции, в сенсомоторном поле и в ассоциативных полях коры и угнетает их в полях специфической зрительной проекции.

При световой стимуляции морфин облегчает ответы в ассоциативных полях и в специфических полях соматической, слуховой и зрительной проекций.

Исследования Е. Т. Зленко (1959), проведенные в нашей лаборатории, показали, что после введения кошке морфина в корковой части двигательного центра большеберцовой мышцы отмечается комплекс изменений, характерных для действия такого

типичного стимулятора, как кальций: резкое увеличение реобазы (R) коры в среднем на 56,3%, снижение константы аккомодации (λ) на 41,1%, уменьшение хронаксии (C) на 57% (рис. 8). Эти изменения характерны для повышения лабильности центров коры, как при действии анода.

Приведенные нами факты не оставляют сомнения в том, что морфин, введенный в организм животного, оказывает свое дей-

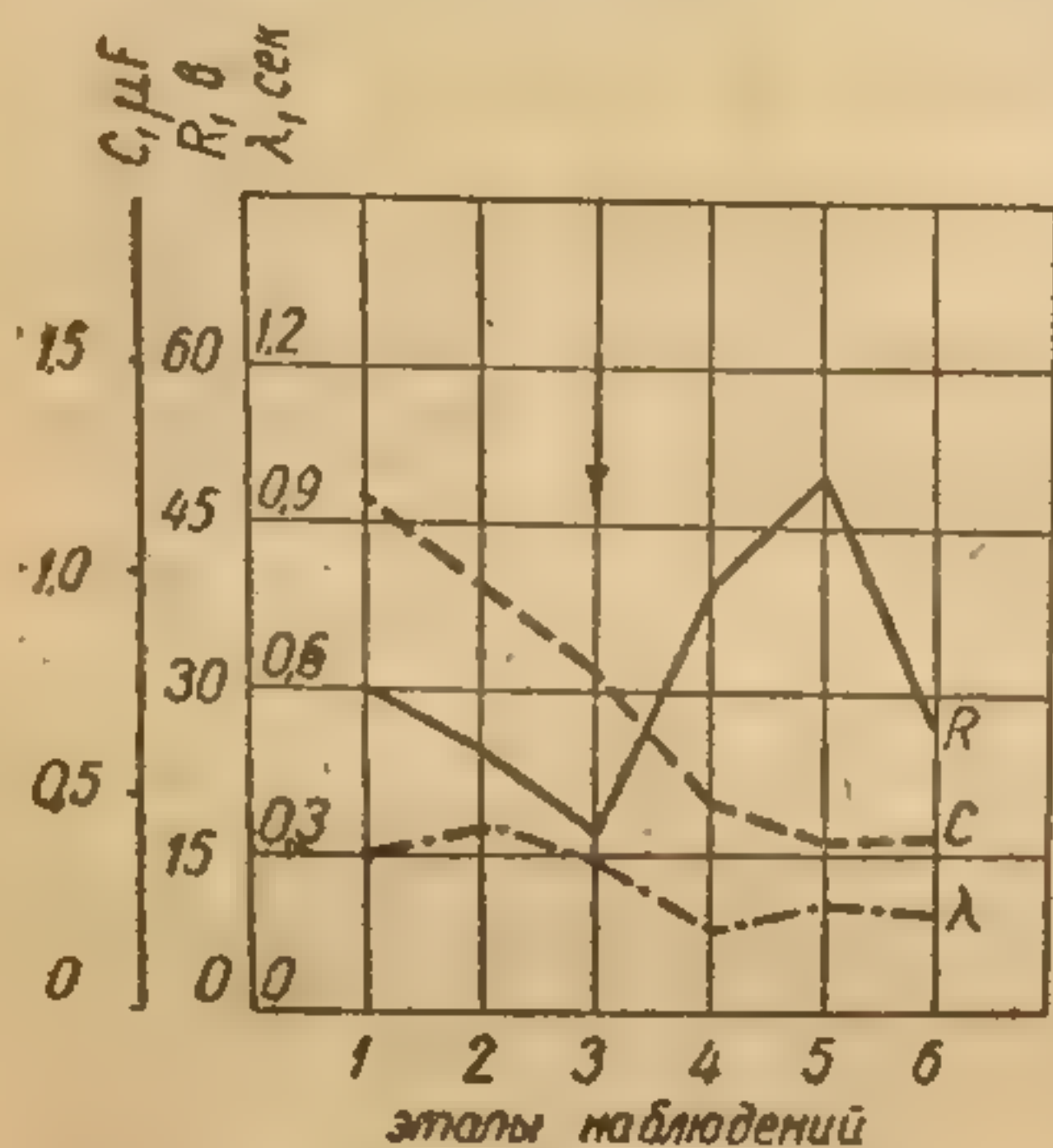


Рис. 8. Влияние морфина на функциональное состояние двигательных центров коры головного мозга. Опыт 17/XII 1957 г. Кошка, самец, вес 2,5 кг. R — реобаза; C — хронаксия; λ — константа аккомодации. Стрелкой обозначен момент введения морфина (5 мг/кг).

ствие на самые разнообразные отделы и приборы центральной нервной системы. Степень и характер реакции нервных образований на действие этого яда в каждом конкретном случае будет определяться дозой препарата, а также их спецификой и градиентом функциональной подвижности субстрата. В соответствии с этим и соотношение между фазой возбуждения и торможения этих приборов будет различным.

В свое время Н. Е. Введенский указывал, что нервные приборы с малой лабильностью при действии на них морфина после короткой фазы возбуждения переходят в состояние торможения и, наоборот, при действии морфина на приборы с высокой лабильностью фаза возбуждения носит более продолжительный характер и, как правило, резко переходит в фазу паралича.

Нужно сказать, что данные, полученные с помощью аналитических методов исследования, не могут дать полного представления о механизме тех явлений, которые характеризуют реакцию организма на морфин как целостной системы. Для понимания этих явлений необходимы синтетические опыты, позволяющие изучать сравнительную реактивность различных отделов и приборов центральной нервной системы. Определенные перспективы в этом отношении открывает введение в практику метода электроэнцефалографии в сочетании с методом условных рефлексов.

Влияние морфина на высшую нервную деятельность животных с помощью различных вариантов метода условных рефлексов изучалось многими авторами (С. И. Потехин, 1911; Симон и Эдди — А. К. Simon а. N. B. Eddy, 1935, и др.).

Весьма интересные опыты были проведены Виклером и Массерманом (A. Wikler а. J. H. Masserman, 1943) на кошках

со сложным условным стереотипом. У голодной кошки при действии условных раздражителей (свет, звук, зуммер) вырабатывалась способность поднимать подвешенную крышку ящика, чтобы получить шарик пищи. У некоторых кошек создавался более сложный рефлекс, а именно: способность повторного нажатия прута на платформе, чтобы открыть доступ к пище. Под влиянием морфина условнорефлекторная деятельность у кошек нарушалась в соответствии со сложностью стереотипа. Так, в начальном периоде после введения морфина (1 мг/кг) кошка успокаивалась. Обычно при действии условных раздражителей в начальном периоде животное должно было съесть пищу, положенную на виду. После введения морфина в течение первых 10 минут животные на условные раздражители не отвечали, пищи не брали.

В течение второй фазы (повышение аппетита и моторного беспокойства) условные рефлексы появлялись в порядке, обратном их исчезновению. Сначала животные съедали пищу, положенную на виду, затем отвечали на зуммер, на звук и на свет, а некоторые кошки в конце повторно оперировали прут на платформе, чтобы открыть доступ к пище.

После возвращения к исходному состоянию у животных вызывался невроз. Это создавалось путем сшибки условного раздражителя, вызывающего движения кошки к кормушке, и с помощью струи воздуха, направленной в мордочку, или путем электрического удара в тот момент, когда кошка поднимала крышку ящика в ответ на условный сигнал. С помощью таких приемов после нескольких сеансов условный стереотип у кошек резко нарушался. Вместо положительной реакции на действие условных сигналов животные проявляли большой страх в сочетании с беспорядочными, нецелесообразными движениями, криком, повторным нажатием на платформу и прут и т. д. Во время поедания пищи они упорно пытались ударять головой в ящик, содержащий пищевые шарики.

После внутрибрюшинного введения морфина (1 мг/кг) невротическая реакция у кошек, за отдельными исключениями, как правило, ослабевала. В течение начальной седативной фазы кошки не ели и не отвечали на сигналы, но во второй фазе они съедали пищевые шарики, положенные на виду, а позже отвечали также на зуммер, звонок, свет. После того, как действие морфина исчезало, невротическое состояние возвращалось.

Эти факты свидетельствуют о том, что на ослабленную центральную нервную систему морфин действует как стимулятор и восстанавливает ее синтетическую деятельность.

Такие же результаты были получены и другими авторами, которые проводили свои наблюдения на различных животных с использованием преимущественно двигательной методики (В. В. Закусов, 1953; Мерсье и Мерсье — J. Mersier а.

Е. Mersier, 1957; Комлос, Фолдес — E. Komlos, I. Foldes, 1956; Хил, Пескор, Бельвилль, Викалер — H. E. Hill, F. T. Pescor, R. S. Belleville, A. Wikler, 1957; Вейс — R. Weiss, 1956).

В нашей лаборатории исследованиями М. А. Гутиной (1955) и Е. Т. Зленко (1959) установлено, что морфин, в зависимости от дозы, угнетает как положительные, так и отрицательные условные рефлексы. На рис. 9 видно, что после введения морфина в дозе 0,0001/кг положительные условные рефлексы снизи-

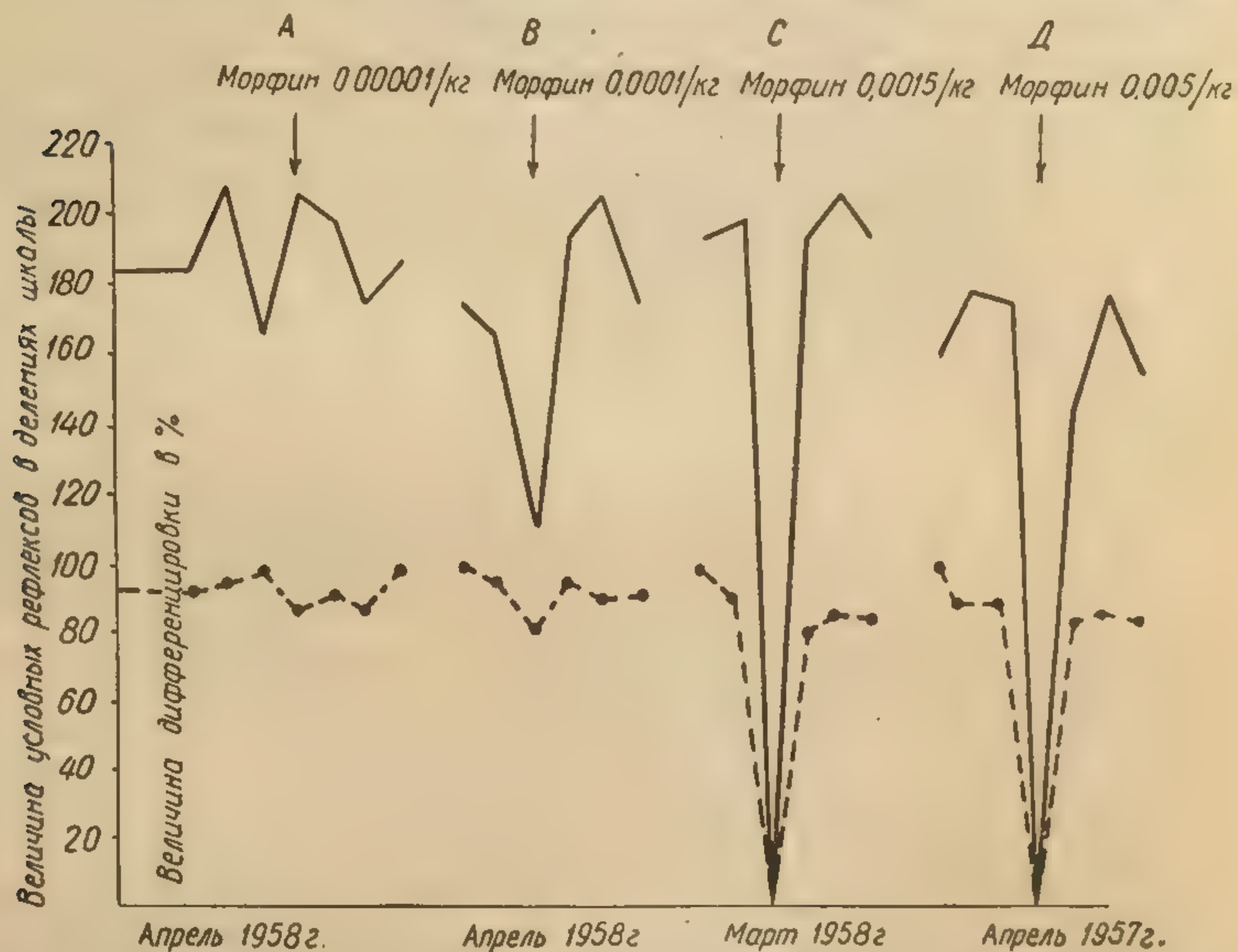


Рис. 9. Влияние различных доз морфина на высшую нервную деятельность. Собака «Рекс», вес 14 кг. Условные обозначения:

Кривые ровными линиями — сумма положительных условных рефлексов в делениях шкалы,
Кривые прерывистыми линиями (с точками) — величина дифференцировки в процентах.

лись на 36% (В), а после введение его в дозе 0,005/кг (Д) рефлексы упали до нуля.

Величина дозы морфина определяет не только степень нарушения условных рефлексов в день опыта, но и скорость восстановления их в периоде последействия.

Так, на том же рисунке можно видеть, что после введения морфина в дозе 0,005/кг на вторые сутки (Д) сумма положительных условных рефлексов восстанавливалась только на 82%, после введения 0,0015/кг (С) — на 96% и, наконец, после введения морфина в дозе 0,0001/кг (В) наблюдалось даже увеличение рефлексов на 12% по сравнению с исходным фоном.

Реакция животного на морфин определяется не только величиной дозы, но и типологическими особенностями нервной системы организма. Наблюдения показали, что после введения морфина в дозе 0,00005/кг веса собаке Жучок у нее наступали резкие сдвиги высшей нервной деятельности, в то время, как

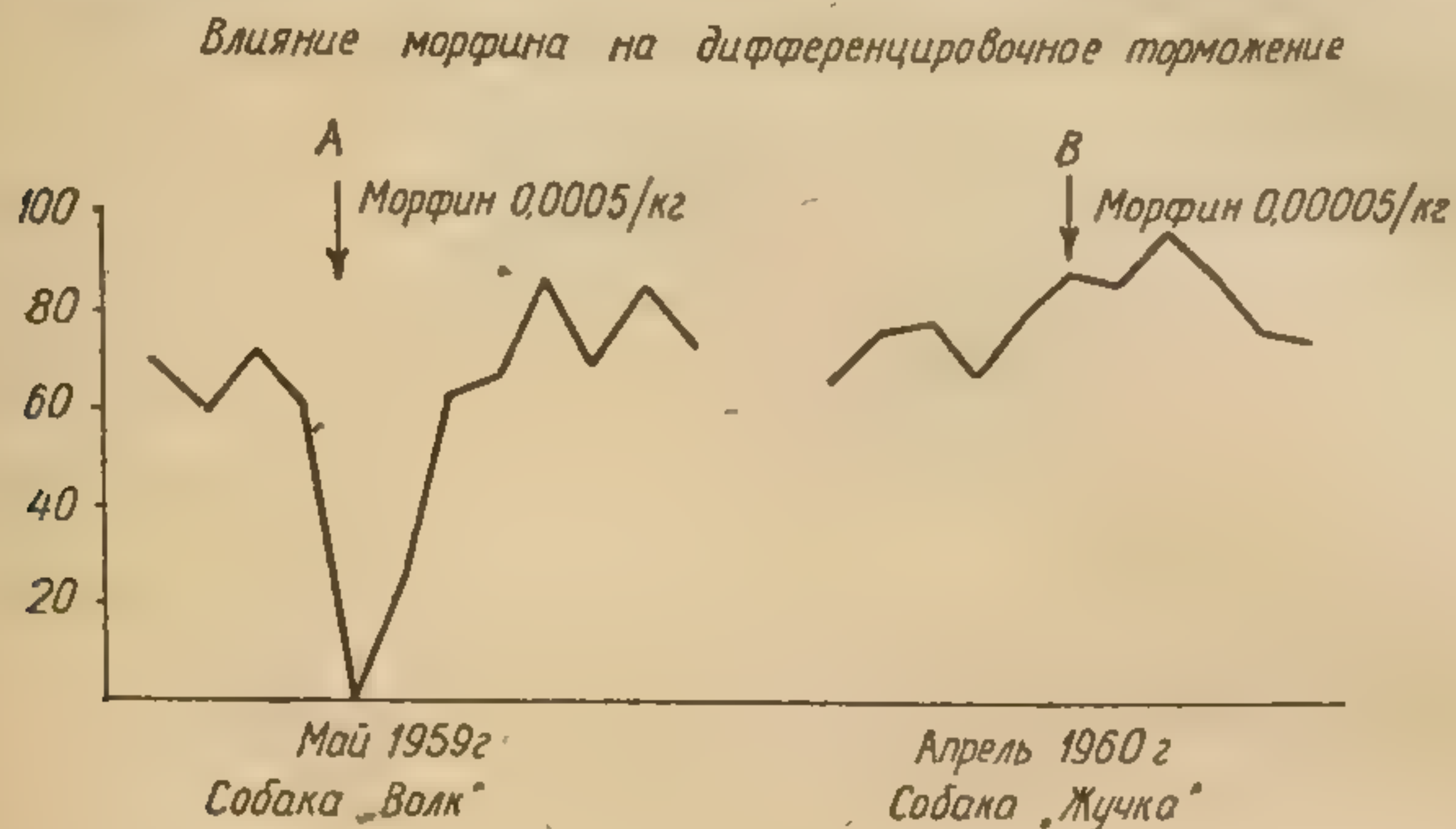


Рис. 10. Влияние морфина на дифференцировочное торможение. На оси ординат представлены величины дифференцировочного торможения в процентах; на оси абсцисс — дни опытов. Стрелками обозначены моменты введения морфина.

у собак Пират и Волк даже более высокие дозы (0,005—0,0005/кг) не вызывали заметных изменений.

Характер изменений дифференцировочного торможения под влиянием морфина также зависит от индивидуальных особенностей животного. При относительно высоких дозах морфина наблюдается снижение дифференцировки (рис. 9, В, С, Д и рис. 10, А), а в периоде последствий, как видно из рис. 10, А, дифференцировочное торможение иногда даже превышает исходный уровень. При введении небольших доз морфина у некоторых животных отмечается улучшение дифференцировки как в день введения морфина, так и в фазе последствий (рис. 10, В).

По наблюдениям Виклера, условные рефлексы под влиянием морфина расстраиваются раньше, чем безусловные (А. Wikler, 1950).

Браун (R. R. Brown, 1943), изучая влияние морфина на условные реакции морфинистов, установил, что под влиянием морфина способность центральной нервной системы воспринимать внешние раздражения изменяется раньше, чем способность воспринимать внутренние раздражения. В дальнейшем Браун показал, что морфин устраняет сознательный контроль

над сферой фантазии и тем самым создает предпосылки для самосозерцания.

Интересные наблюдения были проведены В. К. Фадеевой (1953). Она установила, что морфин в дозе 0,005 не вызывает каких-либо отклонений со стороны второй сигнальной системы. В то же время со стороны первой сигнальной системы, как правило, наблюдалось растормаживание внутренних тормозов без нарушения двигательных условных рефлексов.

Морфин, истощая кору, тем самым ослабляет сферу воли, что создает почву для повышенной внушаемости. Специальные наблюдения Фогеля (V. H. Vogel, 1937) показали, что люди, пристрастившиеся к опию, морфину или героину, были более внушаемы, чем люди без пристрастия к ним. Это было проверено специальными наблюдениями с использованием тестов качания и управления.

Браун (R. R. Brown, 1946), долгое время изучавший реактивные свойства морфинистов, нашел у них снижение устойчивости реакции на постукивание, кодированное раздражение слуха, неустойчивость реакции сокращения и др.

Таким образом, факты, полученные с помощью метода условных рефлексов, свидетельствуют о том, что действие морфина на высшую нервную деятельность зависит от дозы и исходного функционального состояния больших полушарий головного мозга. В малых дозах и на фоне пониженной рефлексорной деятельности, а также в периоде последействия, морфин ведет себя как стимулятор, повышая синтетическую деятельность больших полушарий головного мозга. В больших дозах (9 мг/кг веса) морфин, введенный в организм, наоборот, нарушает синтетическую деятельность большого мозга.

Приведенные нами данные убедительно показывают, что морфин, введенный в организм животного и человека, оказывает свое действие в равной мере на все отделы и приборы центральной нервной системы. Определенная последовательность и характер проявления реакции организма на действие морфина определяется, с одной стороны, дозой этого яда, а с другой — видовыми и индивидуальными особенностями организма, в частности, уровнем лабильности тех образований, которые входят в состав центральной нервной системы.

Разумеется, что изменение функционального состояния больших полушарий и других отделов центральной нервной системы под влиянием морфина, естественно, будет сказываться и на регуляции вегетативных функций организма.

ДЕЙС

Одни
фина
кой эф
фин в
животн
тельные
сужении
scheff,
при из
новить
ма на
наприм
наблюд
общем

Вопро
низм м
этот фе
лового

Специ
зали, чт
яние на
если у ж
нервы, т
ральных
при уда
живаеत्с
у живот
вывод о
пает как

С дру
кации м
1927; В.

На это
реакции
состояни
ональной
(1948) у
вызываю
веса, а м
сердечны

ДЕЙСТВИЕ МОРФИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ВЕГЕТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Влияние морфина на зрачок

Одним из наиболее характерных проявлений действия морфина на вегетативные центры является сужение зрачка. Такой эффект наблюдается у людей и животных, у которых морфин вызывает двигательное успокоение. И наоборот, у тех животных, которые реагируют на действие морфина двигательным возбуждением (кошки, лошади, коровы и др.), вместо сужения наступает расширение зрачков (Минтшеф, — P. Mintschef, 1937). Правда, в свое время Д. А. Автократов (1900) при изучении действия алкалоидов опия на птиц не мог установить зависимости между характером общей реакции организма на действие морфина и изменениями просвета зрачка. Так, например, у гусей параллельно с наркотическим эффектом он наблюдал и сужение зрачка, а у кур и петухов при таком же общем характере реакции сужение зрачков отсутствовало.

Вопрос о механизме сужения зрачка после введения в организм морфина еще не совсем ясен. Можно было думать, что этот феномен зависит от функционального состояния коры головного мозга.

Специальные исследования Е. П. Браунштейна (1893) показали, что кора головного мозга оказывает задерживающее влияние на центры глазодвигательных нервов. Автор отмечает, что если у животного предварительно перерезать глазодвигательные нервы, то раздражение коры в области передней и задней центральных извилин не вызывает расширения зрачка. И наоборот, при удалении этих участков коры головного мозга зрачок суживается. Сопоставляя этот эффект с тем, что наблюдается у животных после введения морфина, автор делает косвенный вывод о том, что сужение зрачка под влиянием морфина наступает как результат угнетения коры мозга.

С другой стороны, наблюдения показали, что после декорткации морфин не вызывает у собак сужения зрачков (Амслер, 1927; В. В. Закусов, 1953).

На этом основании можно полагать, что характер зрачковой реакции на морфин определяется не только функциональным состоянием коры головного мозга, но и особенностями функциональной настройки вегетативной нервной системы. А. С. Закс (1948) указывает, например, что минимальная доза морфина, вызывающая сужение зрачка у кролика, равняется 1 мг на 1 кг веса, а минимальная доза, вызывающая начальное замедление сердечных сокращений, составляет 4 мг/кг.

У собак минимальная доза морфина, вызывающая сужение зрачка, равна 0,25 мг/кг, а начальное проявление брадикардии у этих животных наступает от введения морфина в дозе 0,01 мг/кг.

Соответственно, минимальной дозой, вызывающей сужение зрачка у человека, является 0,1 мг/кг.

Эти факты указывают на то, что чувствительность центров холинэргической системы по отношению к морфину у разных животных и человека неодинакова и определяется своеобразным взаимоотношением между корой головного мозга и подкорковыми вегетативными центрами.

Действие морфина на центральную регуляцию дыхания

Одним из наиболее выразительных эффектов, которые вызывает морфин, является нарушение дыхания. Дыхательный центр, как указывает целый ряд авторов, чувствителен к морфину почти в такой же степени, как и болевые центры (Г. Мейер и Р. Готлиб, 1940).

Центральная регуляция дыхания представляется сложной. Большинство авторов признает, что координационным аппаратом, с помощью которого осуществляется рефлекторная и гуморальная регуляция дыхания, является дыхательный центр, расположенный в продолговатом мозге на дне четвертого желудочка (Н. А. Миславский, 1885; М. В. Сергиевский, 1950, и др.).

Дыхательный центр как специфический прибор сформировался в процессе эволюции сравнительно поздно и является относительно новым и высоколабильным образованием (М. С. Сергиевский, 1950; Г. Е. Батрак, 1957). Центры диафрагмальных нервов, имеющие непосредственное отношение к центральной регуляции дыхания, возникли еще позднее и появились только у млекопитающих. Этим, по-видимому, и определяется своеобразие реакции данных приборов на действие морфина.

Первые исследования А. Я. Данилевского (1867) на лягушках показали, что введение морфина этим животным вызывает у них замедление дыхания, не сказываясь заметным образом на работе сердца.

Дальнейшие клинические и экспериментальные наблюдения показывают, что в реакции дыхательного центра, как и других приборов центральной нервной системы, на действие морфина отмечается две фазы (Шоен — R. Schoen, 1928, 1929).

После введения животному морфина вначале наблюдается фаза облегчения (Таппейнер — H. Tarpeiner, 1901), которая затем сменяется фазой торможения дыхания (П. А. Гульятеев,

1951). В подтверждение этого можно привести целый ряд фактов.

Так, например, исследования А. И. Смирнова (1932) показали, что малые дозы морфина повышают возбудимость дыхательного центра. Подобные результаты были получены в нашей лаборатории и Е. Т. Зленко (1959) при локальном нанесении морфина на область продолговатого мозга лягушки (рис. 11). Более высокие дозы уменьшают частоту дыхания, углубляя его, что

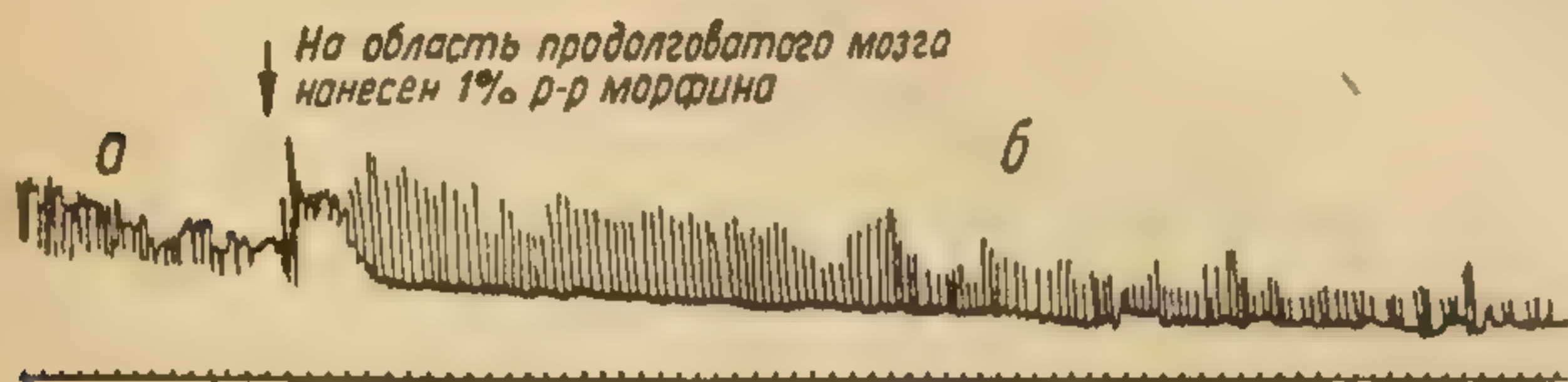


Рис. 11. Влияние морфина на дыхание при локальном нанесении его на область продолговатого мозга. Опыт 5/IX 1959 г. Лягушка, самец, вес 53 г. Условные обозначения:

а) исходная пневмограмма; б) пневмограмма нанесения морфина. Стрелкой обозначен момент аппликации морфина (одна капля 1% раствора).

послужило основанием А. И. Смирнову назвать морфин своеобразным «дигиталисом дыхания». Эти факты свидетельствуют о том, что реакция дыхательного центра на действие морфина напоминает реакцию коры головного мозга. В этом, пожалуй, нет ничего удивительного, если учесть, что дыхательный центр и кора головного мозга по времени возникновения и по уровню функциональной подвижности близко стоят друг к другу.

К этому следует добавить, что дыхательный центр представляет собою неоднородное образование и состоит из двух частей: афферентной и эфферентной, которые по уровню лабильности также неодинаковы. Нужно полагать, что в первой фазе действия морфина он облегчает передачу нервных импульсов в дыхательном центре с афферентного на эфферентный путь, результатом чего является морфийная одышка. По мере нарастания действия морфина передача импульсов с афферентного на эфферентный путь будет затрудняться в связи с тем, что чувствительные и двигательные элементы дыхательного центра будут реагировать на морфин неодинаково.

В то время, как лабильность чувствительных элементов дыхательных центров будет падать, его двигательная часть будет сохранять свой прежний уровень функциональной подвижности или даже некоторое время проявлять признаки возбуждения. Нужно полагать, что такая диссоциация в реакции чувствительных и двигательных компонентов дыхательного центра лежит в основе своеобразного изменения дыхания под влиянием морфина.

В этом плане большой интерес представляют наблюдения В. А. Винокурова (1948). С помощью современных электрофизиологических методов он показал, что морфин в начальной фазе действия подобно стрихнину и эзерину облегчает иррадиацию возбуждения с дыхательного центра и появление судорожных ритмических сокращений мышц, синхронных с дыхательными движениями.

Наблюдения В. А. Винокурова, на наш взгляд, представляют не только теоретический, но и практический интерес. Они расширяют и углубляют наши представления о роли дыхательного центра как координационного механизма в деятельности организма как целостной системы. Можно думать также и о том, что дыхательная гимнастика, имеет, по крайней мере, двойное значение, поскольку, с одной стороны, она улучшает жизненную емкость легких и газообмен, а с другой — способствует функциональной тренировке больших полушарий головного мозга, в частности, коры. Быть может, в этом и кроется тайна знаменитого китайского метода лечения различных заболеваний дыхательной гимнастикой.

Двухфазное действие морфина на дыхательный центр отмечает также М. С. Саумбекова (1950), Брекенридж и Гофф (C. G. Breckenridge a. H. E. Hoff, 1952). Опыты на собаках с перерезкой мозгового ствола на различных уровнях показали, что после начальной стимуляции морфин подавляет вдох, повышая глубину выдоха.

Реакция дыхания на тормозящее действие вагуса под влиянием морфина повышается (Кешни — A. R. Cushny, 1913; Дулей и Эндрюс — M. C. Dooley a. G. B. Andrews, 1922; Малоней и Татум — A. H. Maloney a. A. L. Tatum, 1930; Мей и Видикомбе — A. Y. May a. Y. G. Widdicombe, 1954; Нган — S. H. Ngai, 1961). В механизме ваготонии, которая вторично ведет к спазму бронхов, большую роль играет повышение активности легочных рецепторов (Мей и Видикомбе, 1954).

Средние и высокие дозы морфина, как известно, снижают напряжение газообмена (М. Д. Глаголев и П. А. Скальвинг, Б. И. Легостев; Кроудер, 1940).

По данным Фубини (Fubini, 1881), у собак выделение CO_2 под влиянием морфина снижается на 49%, у кроликов — на 47%, у морских свинок — на 21%. По данным С. П. Попова, у кроликов после введения морфина (0,01 мг/кг) выделение CO_2 уменьшалось на 23,5%. Поглощение кислорода не изменялось. Дыхание становилось поверхностным, приобретая чейн-стоксовский характер. При этом прямая и рефлекторная возбудимость дыхательного центра уменьшалась (Гларк — Glark, 1937).

Однако реакция дыхательного центра на введение морфина у различных животных неодинакова. Так, у голубей газообмен

при действии морфина не меняется, а у крыс и кошек — повышается (Бек и Бауер — V. Boeck u. Bauer, 1874; Фубини, 1881; Леви — Loewy, 1890; С. П. Попов, 1910).

Маурат, Рюгер (J. Maurath, R. Ruger, 1957) показали на 17 испытуемых, что при внутримышечном введении морфина (20 мг/кг), а также дроморана (тартрата — 3-оксиметилморфинана) снижение минутного объема дыхания сопровождалось уменьшением потребления кислорода, выделения CO_2 и основного обмена. Со стороны дыхания отмечалось удлинение фазы вдоха, а в ряде случаев — тенденция к появлению дыхания типа Чейн—Стокса.

Наблюдения Г. А. Большаковой (1961) показали, что предварительное облучение кроликов рентгеновыми лучами (200 г) ослабляет угнетающее действие морфина на дыхательный центр.

Снижение возбудимости и уменьшение объема легочной вентиляции при введении в организм морфина явилось основанием для представления о том, что изменения функционального состояния дыхательного центра при этих условиях носят такой же характер, как и при действии наркотиков, т. е. являются частной формой катодической депрессии дыхательного центра. Однако сходство внешних проявлений, вызываемых морфином и наркотиками, еще не может служить основанием для утверждения о тождестве механизма их действия на дыхательный центр. Если торможение дыхательного центра под влиянием наркотиков носит характер катодической депрессии, то в основе повышения порога его возбудимости при действии морфина лежит анодическое успокоение. Анодический характер действия морфина на дыхательный центр подтверждается как клиническими, так и экспериментальными наблюдениями. Именно такой, т. е. анодический характер действия морфина на кору головного мозга и дыхательный центр, по крайней мере на их двигательные элементы, и придает повышенную устойчивость по отношению к ряду неблагоприятных условий.

В соответствии с этим имеются данные о том, что морфин повышает устойчивость дыхательного центра при целом ряде условий: при асфиксии (К. Леонтьев, 1885), при адреналинемии (Барьети, Барбе — M. Variety, M. Barbe, 1956), при наркозе (Г. Е. Батрак и сотр., 1956, 1957, 1961, 1962; П. Ф. Крышень, 1962, 1963).

Больше того, наши наблюдения показали, что морфин и наркотики жирного ряда по отношению к дыхательному центру ведут себя как антагонисты. Так, если ввести животному обычную дозу морфина (5 мг/кг веса) на фоне катодической депрессии дыхательного центра, вызванной эфиром как типичным наркотиком жирного ряда, то у животного наступает сильная одышка. Этот феномен можно наблюдать на фоне легкого

эфирного наркоза, когда катодическая депрессия дыхательного центра еще не достигла большой глубины (рис. 11; Г. Е. Батрак и С. И. Хрусталева, 1956).

Приведенные нами данные гармонируют с наблюдениями Дюкро (1847), который сообщает, что «серный эфир, втираемый в глотку птицам куриного рода, приводит мгновенно

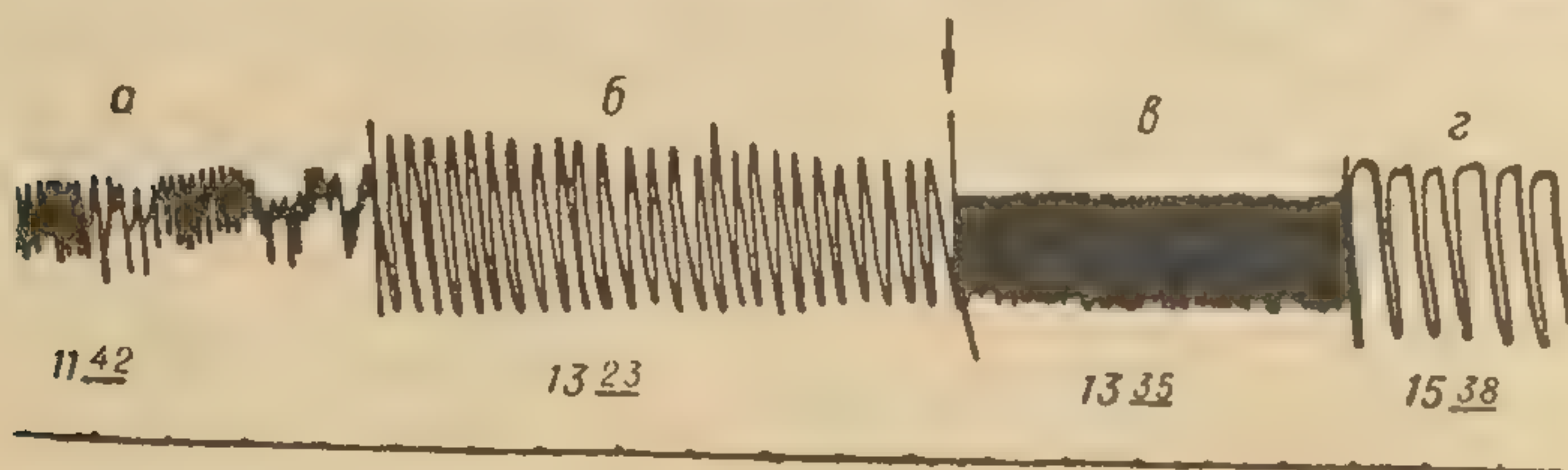


Рис. 12. Влияние морфина на дыхание. Опыт 2/III 1956 г. Собака, самец, вес 13 кг. Условные обозначения:

а) пневмограмма в исходном состоянии, до наркоза; б) через 45 минут после дачи эфира; в) маска снята и под кожу собаке введен морфин (5 мг/кг); г) собаке снова дан эфир.

в каталептическое усыпление, характеризующееся закрытием глаз и прочее. И если такому, погруженному в сон животному, дать морфий, уксуснокислый морфий или экстракт опия, то сон мгновенно прекращается».

При трактовке механизма действия морфина на дыхание нужно учитывать, что характер реакции дыхательного центра, как и других нервных приборов, будет определяться не только природой и дозой действующего раздражителя, в данном случае морфина, но и уровнем функционального развития реагирующего субстрата.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории (Г. Е. Батрак и А. Г. Доронин, 1961; Г. Е. Батрак и С. Я. Дубич, 1961), показали, что у щенков раннего возраста с относительно низкой функциональной лабильностью коры и дыхательного центра морфин выступает как синергист эфира, ускоряя наступление катодической депрессии этого прибора.

У щенков старшего возраста и у взрослых собак, а также у людей морфин повышает функциональную дееспособность коры и дыхательного центра, затрудняя переход их в состояние угнетения.

С этими данными гармонируют и клинические наблюдения, которые показали, что дети раннего возраста обнаруживают меньшую устойчивость к морфину, чем дети старшего возраста. На этом основании по существующему законодательству (Государственная Фармакопея СССР, IX издание) детям до 2 лет морфин не назначают.

В литературе имеются данные, которые расширяют и углубляют наши представления о причине повышенной чувствительности организма к морфину на ранних этапах постнатального развития. И. В. Маркова (1961) и др. полагают, что высокая чувствительность новорожденных к морфину зависит от недоразвития у них гипофизарно-адреналовой системы. Это подтверждается опытами, которые показали, что удаление гипофиза или надпочечников у взрослых животных резко повышает их чувствительность к морфину.

Все изложенное подтверждает представление о том, что морфин является препаратом особого рода и что конечный фармакологический эффект в каждом конкретном случае будет определяться, с одной стороны, дозой и способом его введения, а с другой — особенностями структуры нервного прибора и уровнем функциональной лабильности составляющих его компонентов.

О влиянии морфина на аппарат кровообращения

После приема морфина наблюдается гиперемия кожи, в особенности лица, и приятное, щиплющее ощущение тепла, иногда пот. Вероятно, гиперемия наступает и в других органах, в частности, в мозгу (Таппейнер — Н. Tarpeiner, 1901). В этом отношении интересны исследования А. Е. Щербака (1890), который нашел, что в первом, весьма кратковременном периоде, соответствующем фазе возбуждения или облегчения, как приток, так и отток крови в сосудах мозга усиливается, а во второй фазе, когда наступает сон, наоборот, отмечается малокровие.

С этими данными согласуются исследования Н. М. Воронина (1944), который изучал температурные колебания мозга в различные фазы действия морфина.

Н. П. Кравков (1925) полагает, что расширение сосудов кожи лица и отчасти всего тела наступает, по всей вероятности, в результате паралича той части сосудодвигательного центра, которая иннервирует сосуды поверхности тела. По всей вероятности, речь идет о вазомоторных центрах, заложенных в промежуточном мозге (Карплюс и Крейдль, 1918). Однако реакция регионарных сосудистых областей по отношению к морфину различна (Люисада, 1928).

Если учесть особенности морфина как нервного яда, то при освещении вопроса о его действии на аппарат кровообращения, естественно, прежде всего изложить данные, которые характеризуют его влияние на центральную регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы. Знакомство с литературой свидетельствует о том, что данные по этому вопросу неоднородны. Наблюдения показывают, что реакция аппарата кровообращения.

на действие морфина зависит от целого ряда условий и, в частности, от способа его введения в организм.

По наблюдениям Гшейдлина (R. Gscheidlen, 1869) при введении морфина под кожу вначале отмечается повышение артериального давления, что автор рассматривает как следствие возбуждения сосудодвигательного центра. За этим следует снижение его ниже исходной нормы как результат расширения сосудов и ослабления работы сердца. На это указывают и другие авторы: Таппейнер (1901), Н. П. Кравков (1925), Шмидт (C. F. Schmidt, 1924). В механизме этой реакции принимают, по-видимому, участие и гуморальные факторы.

Так, Клингман и Мейнерт (G. Y. Klingman a. E. W. Maynert, 1962) установили, что небольшие дозы морфина вызывали увеличение содержания катехоламинов в сердце. Большая часть их приходилась на адреналин, который аккумулировался сердцем после освобождения из надпочечников. После введения крысам судорожных доз морфина содержание норадреналина в сердце падает. То же наблюдается при хроническом введении животным морфина.

Вопрос о механизме гипотонии и брадикардии, наступающей под влиянием морфина, не вполне ясен. Ван Эгмонт (Van Egmond, 1911) полагает, что они возникают в результате прямого действия морфина на центры блуждающих нервов. Эту точку зрения поддерживают и другие авторы (Буш — A. Bush, 1920; Ренц — E. Rentz, 1927).

В. Я. Данилевский и Лавринович (1892), Амслер (S. Amsler, 1913), Мак Греа и Мик (Mc. Grea a. Meek, 1926), А. И. Смирнов (1935) при трактовке этих феноменов центр тяжести действия морфина переносят на область коры головного мозга и полагают, что морфийная брадикардия наступает как следствие нарушения субординационных отношений между корою и центрами блуждающих нервов.

Г. Мейер и Р. Готлиб (1933) полагают, что повышение тонуса блуждающих нервов под влиянием морфина является рефлекторным и обусловлено его действием на рецепторы каротидного синуса. В. В. Закусов также указывает, что морфин в больших дозах может оказывать действие на рецепторы, в частности, на хеморецепторы коронарных сосудов. Ослабление сосудистых рефлексов под влиянием морфина наблюдала и М. Ю. Ладинская (1959).

Связь между корою и тонусом блуждающих нервов является, по-видимому, бесспорной, однако несомненно и то, что эта связь является не односторонней, а двусторонней. Ваготония, возникающая в результате прямого действия морфина на центры блуждающих нервов, может вызвать наряду с замедлением ритма сердечной деятельности также и снижение тонуса коры головного мозга, на что могут указывать, в частности, ослабле-

ние на
Н. З.
1962).

При
шение
резким
(Г. Е.

Рис. 13.

а) исходн
вену введе

чают О.
О. С. Г.
Это мо
ности с
преобла
1954; В.
ские на
быть ра
вегетати
лова, 19

При п
словлен
введение
может д
рис. 14).

С эти
Нисиким
При в
человека
стоянии
проявлен

При из
в нашей
ствующи

5 Батрак

ние напряжения ее биоэлектрической деятельности (Эндрюс — Н. Z. Andrews, 1941; Лёле — W. Loesckle, 1942; В. К. Бондарь, 1962).

При внутривенном введении морфина первая фаза — повышение артериального давления — выражена слабо и сменяется резким падением артериального давления, как при коллапсе (Г. Е. Батрак, 1940; рис. 13). Такой же эффект позднее отме-



Рис. 13. Морфийный коллапс. Опыт 7/V 1941 г. Собака, самка, вес 5 кг. Наркоз: морфин 5 мг/кг + эфир. Условные обозначения:

а) исходное артериальное давление в бедренной артерии — 180 мм Hg; б) в бедренную вену введен морфин на протяжении 5'' (2 мл 1% раствора); в) артериальное давление — 60 мм Hg.

чают О. С. Глозман, А. И. Касаткина, Х. Х. Планельес (1942); О. С. Глозман (1949, 1950), Нисикими (Nisikimi, 1956) и др. Это может указывать на торможение рефлекторной деятельности симпатических вазомоторных центров с относительным преобладанием тонуса блуждающих нервов (З. П. Федорова, 1954; В. К. Ионова, 1960). Однако, как показывают клинические наблюдения, реакция людей на действие морфина может быть различной в зависимости от функциональной настройки вегетативной нервной системы (Л. М. Фрумина, 1957; В. Д. Волова, 1957, и др.).

При повышении тонуса симпатической нервной системы, обусловленном эмоциональным возбуждением и адреналинемией, введение морфина не только не снижает кровяное давление, но может даже вызвать его повышение (Г. Е. Батрак, 1941; рис. 14).

С этими наблюдениями согласуются данные, полученные Нисикими (Nisikimi, 1956).

При введении морфина в организм спокойных животных и человека, когда вегетативная нервная система находится в состоянии равновесия, симпатикус не может противодействовать проявлению ваготонии, наступающей под влиянием морфина.

При изучении действия морфина на аппарат кровообращения в нашей лаборатории также были получены данные, свидетельствующие о том, что изменение артериального давления и ритма

сердечной деятельности зависит от вегетативной настройки организма.

При проведении этих опытов у собак одновременно с регистрацией артериального давления учитывались также: биоэлектрическая активность коры головного мозга, частота дыхательных экскурсий, электрокардиограмма, уровень сахара крови,

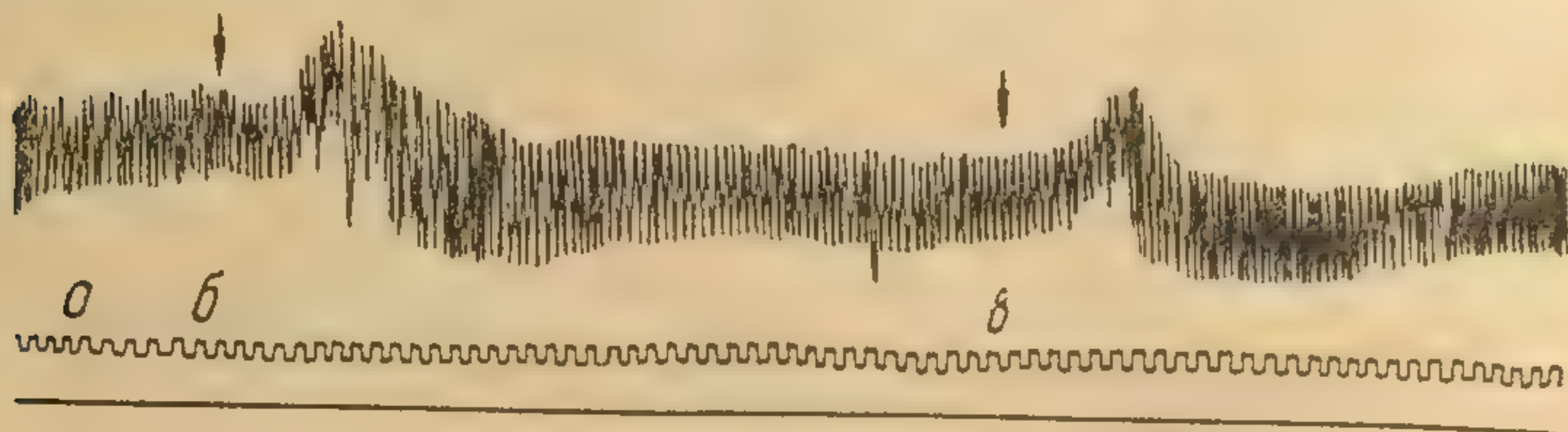


Рис. 14. Действие морфина на кровяное давление собаки после обработки животного морфином и адреналином. Опыт 16/IV 1939 г. Собака, самец, вес 6 кг. Наркоз: морфин 5 мг/кг + эфир. Условные обозначения:

а) артериальное давление в сонной артерии после обработки животного морфином с адреналином — 125 мм Hg; б) в бедренную вену на протяжении 10" введено 1,2 мл 2% раствора морфина; в) в бедренную вену на протяжении 20" введено 1,8 мл 2% раствора морфина.

содержание в крови белков, калия, кальция, протромбиновый индекс, сдвиги лейкоцитарной формулы и некоторые другие показатели. В результате было установлено, что у животных с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы после подкожного введения морфина (5 мг/кг) снижение артериального давления и урежение ритма сердечных сокращений выражено в меньшей степени, чем у животных, у которых в исходном состоянии вегетативная настройка характеризовалась относительным преобладанием системы блуждающих нервов (Г. Е. Батрак и П. Ф. Крышень, 1959; В. К. Бондарь, 1963).

Вопрос о соотношении между непосредственным и опосредованным действием морфина на аппарат кровообращения и, в частности, на сердце, требует дополнительного изучения.

Таким образом, все эти данные подтверждают, что характер гемодинамических сдвигов под влиянием морфина зависит от индивидуальных особенностей организма, в частности, от исходного функционального состояния вегетативной нервной системы.

Следует отметить, что при повторном введении морфина отмечаются явления тахифилаксии, когда животные перестают реагировать на действие этого яда снижением кровяного давления (Эгмонд — А. Egmond, 1911; В. К. Бондарь, 1962 и др.).

Изменения тонуса вегетативной нервной системы под влиянием морфина, естественно, будут сказываться и на работе

сердца
собак
Egmond
ков, 19
Вопр
чально
ляется
первый
Тейлор
на то,
сердца
Во в
ся зам
медлен
На это
Морфи
ного р
опытам
резка
монд —
ven a.
как по
(1913),
больш
ждающ
димому
никову
На эт
(R. Gsc
Ганзли
изучали
Дейст
ритма
по край
провод
трикуля
W. Eint
Meek, 1
Измер
30—40
удлиня
ные им
изменя
Спустя
(В. Е.
эти изме
ле инъек

сердца. В самой начальной стадии морфийного отравления у собак может наблюдаться тахикардия (Ван Эгмонд — Van Egmond, 1911; Эйстер и Мик — Euster a. Meek, 1913; Н. П. Кравков, 1925).

Вопрос о механизме учащения сердечных сокращений в начальном периоде действия морфина остается неясным и является, видимо, более сложным, чем это может показаться на первый взгляд, если учесть указания (Каирни, Костерлица и Тейлора — A. B. Cairnie, H. W. Kosterlitz a. D. W. Taylor, 1961) на то, что морфин не действует на симпатические ускорители сердца.

Во второй фазе действия морфина, как правило, наблюдается замедление ритма сердечной деятельности, причем это замедление связано с повышением тонуса блуждающих нервов. На это указывал в свое время Колликер (A. Kölliker, 1856). Морфин, кроме того, стабилизирует вагусное замедление сердечного ритма (А. К. Чуваев, 1938). Это подтверждается также опытами, которые показали, что введение атропина или перерезка блуждающих нервов снимают брадикардию (Ван Эгмонд — Van Egmond, 1911; Эйнтховен и Виринг — W. Einthoven a. I. H. Wiering, 1913; Андерс — E. Anders, 1913). Однако, как показали исследования Виници (G. Vinici, 1907), Андерса (1913), замедление ритма сердечных сокращений под влиянием больших доз морфина может наблюдаться и при перерезке блуждающего нерва. Эти факты указывают на то, что это, по-видимому, связано с непосредственным действием яда на проводниковую систему и мышцу сердца, особенно в больших дозах. На это, в частности, указывают наблюдения Гшейдлена (R. Gscheidlen, 1962), Фрелиха и Пика (Frehlich a. Pick, 1918), Ганзлика (P. S. Hanzlik, 1921), А. К. Чуваева (1938), которые изучали действие морфина на изолированное сердце.

Действие морфина на сердце не ограничивается торможением ритма и понижением на ЭКГ зубца R, оно может приводить, по крайней мере у собак, к замедлению и даже подавлению проводимости в ножках пучка Гиса вплоть до полной атриовентрикулярной блокады (Кон — Kohn, 1913; Эйнтховен и Виринг — W. Einthoven a. I. H. Wiering, 1913; Эйстер и Мик — Euster a. Meek, 1913; Эйнтховен — W. Einthoven, 1928).

Изменения ЭКГ под влиянием морфина наступают спустя 30—40 минут после введения его в организм. При этом на ЭКГ удлиняются интервалы RR на 30—50%, угнетаются предсердные импульсы, снижается зубец R и удлиняется интервал PQ, изменяется также форма желудочкового комплекса QRST. Спустя 1—2 часа ЭКГ возвращается к исходному характеру (В. Е. Делов, 1939, 1949). По данным В. К. Бондарь (1962), эти изменения у собак наступают раньше, спустя 15 минут после инъекции.

А. И. Смирнов (1927) указывает, что морфин предохраняет сердце от мерцания.

Вопрос о соотношении между непосредственным и опосредованным действием морфина на аппарат кровообращения и, в частности, на сердце требует дополнительного изучения.

Влияние морфина на желудочно-кишечный тракт

Механизм действия морфина на желудочно-кишечный тракт один из наиболее трудных вопросов его фармакодинамики. Объясняется это необычайной сложностью нервной и гуморальной регуляции деятельности этой физиологической системы.

Ранняя реакция организма на действие морфина проявляется в усиленном слюноотделении, тошноте и рвоте, которая, как правило, наблюдается у собак, а у человека отмечается значительно реже. На это указывают, в частности, И. Г. Завадский (1908), С. И. Потехин (1910, 1911), В. Крылов (1930), И. И. Зборовская (1939), Е. З. Пушкарева и Е. А. Белявская (1930), А. А. Попов, А. А. Кудрявцев, Г. Ф. Нестеров (1931).

Повышение слюноотделения возникает как результат возбуждения центров блуждающих нервов, а торможение — как следствие их угнетения с одновременным повышением тонуса симпатической нервной системы (И. С. Александров, 1953).

Изучение механизма рвотного акта привело нас к заключению, что в его основе лежат определенные сдвиги межцентральных отношений, а именно: повышение тонуса системы блуждающих нервов с последующим вовлечением в реакцию дыхательных центров и центров локомоторного аппарата при одновременном реципрокном торможении сопряженных с ними центров симпатической нервной системы и снижении потенциала коры головного мозга (рис. 15).

Определенную роль при этом играют спазм привратника и нарушение эвакуаторной функции желудка. Эта концепция подтверждается наблюдениями, которые показали, что предварительное введение собаке первитина, как стимулятора коры и симпатических центров подкорковой области, предупреждает наступление апоморфиновой рвоты. Такие же результаты были получены, когда вместо первитина животным вводился кокаин (Г. Е. Батрак, 1948). Созданная нами концепция послужила теоретической основой для поиска противорвотных препаратов и их комбинаций. В результате таких поисков в нашей лаборатории был создан противорвотный препарат — платибрин, состоящий из кофеина, брома и платифиллина, фармакологические свойства которого были изучены П. И. Сябро (1954).

Такой же механизм лежит в основе рвоты, которая наступает у животных и человека под влиянием морфина.

Исследования показали, что влияние морфина на секреторную и эвакуаторную функцию желудка зависит от дозы. Так, небольшие дозы морфина (0,005 подкожно или внутрь) вызывают у человека, как правило, усиление перистальтики желудка

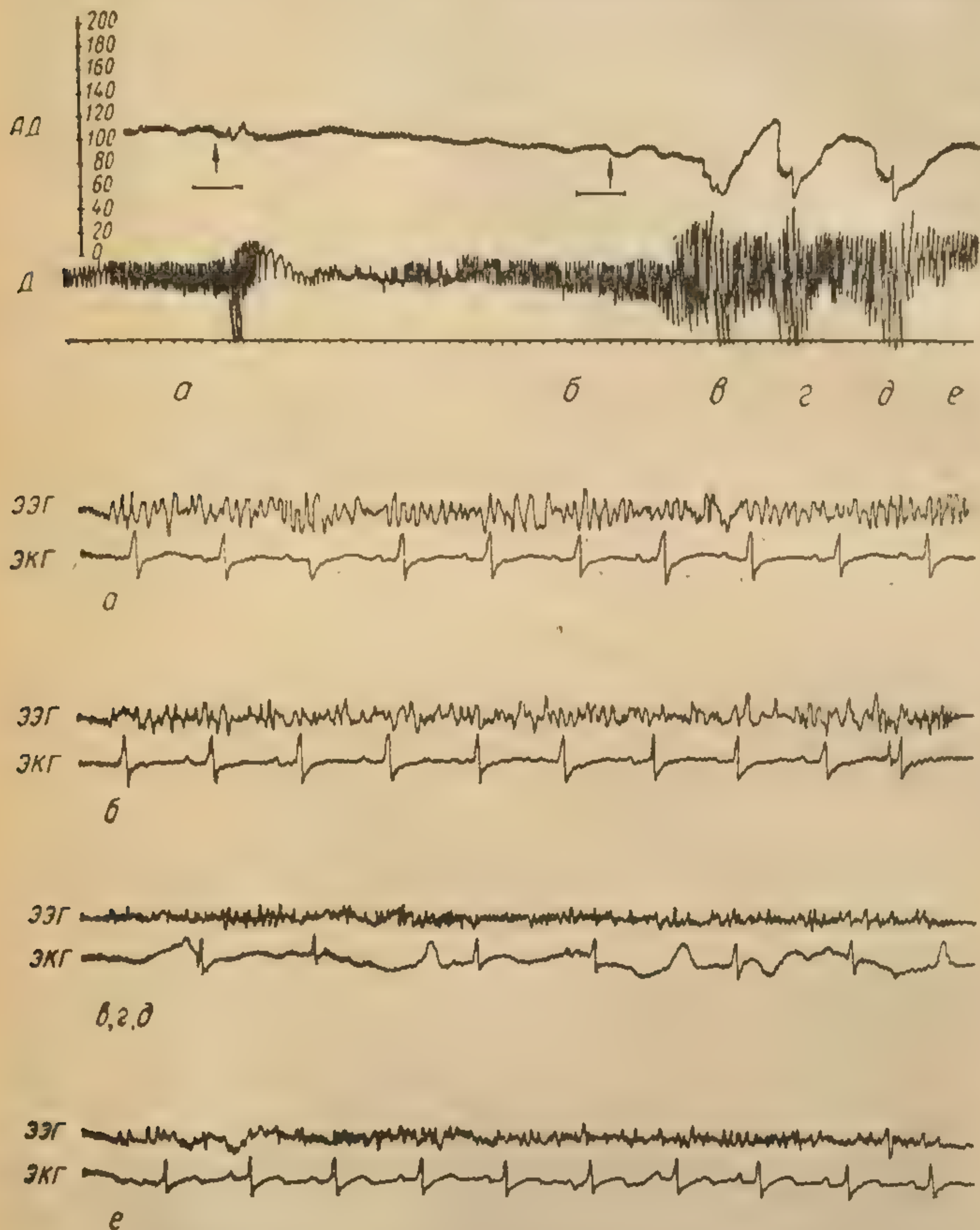


Рис. 15. Влияние апоморфина на биоэлектрическую активность коры головного мозга (ЭЭГ), биотоки сердца (ЭКГ), артериальное давление (АД) и дыхание (Д).

Опыт 18/IV 1962 г. Собака, самка, вес 8 кг. Наблюдалась без наркоза.

Условные обозначения:

а) исходное состояние; б) пауза; в, г, д) — рвота; е) через 3 минуты после рвоты.

без спазма сфинктеров пилоруса, т. е. ускорение эвакуации пищи (Ван дер Вельден — Van der Velden, 1910).

Такой же эффект малые дозы морфина вызывают у собак. Усиление эвакуаторной функции желудка у этих животных в начальном периоде сопровождается одновременным усилением секреции желудочного сока (Ригель — F. Riegel, 1899). Во второй фазе деятельность желез желудка угнетается. В результате пищевая кашица поступает в двенадцатиперстную кишку более сухой и в менее переваренном виде (Нечаев, 1882; Абутков, 1890). Так, например, эвакуацию молока морфин удлиняет в два-три раза. Торможение эвакуаторной функции желудка под влиянием больших доз морфина отмечают и другие авторы: Гирш (A. Hirsch, 1901), Магнус (Magnus, 1908), Штирлин и Шапиро (E. Stirlin a. Shapiro, 1912), Мало (D. Mahlo, 1913), Зебе (Zehbe, 1913).

В более поздние часы, когда действие морфина проходит, фаза угнетения сменяется фазой усиленного отделения желудочного сока (Конгейм и Модраковский, 1911).

М. Б. Султанов (1959) изучал особенности эвакуаторной функции желудка под влиянием морфина у щенков различного возраста. При этом было обнаружено, что у контрольных щенков в возрасте от одного до 13 дней эвакуация контрастной массы заканчивается в течение двух-трех часов, — как у взрослых собак. После введения морфина (1 мг/кг) основная масса остается в желудке даже спустя 4—5 часов. Аналогичным образом действует и героин.

Такую же закономерность наблюдал и И. И. Ефет (1934). Опытами на собаках он установил, что малые и средние дозы морфина (0,005—0,01) стимулируют отделение желудочного сока, а большие (0,3), наоборот, угнетают секрецию желез желудка.

Аналогичные данные приводит И. А. Алешин (1961).

Д. Я. Криницкая (1926) обращает внимание на то, что влияние морфина на желудочное пищеварение может быть различным в зависимости от сорта пищи.

Болезненное состояние также может изменить тип реакции животных на действие морфина (Ф. Ф. Борисенко, 1929).

Г. М. Шпуга и И. С. Бахирев (1946) ставят вопрос о механизме действия морфина на секрецию желез желудка. Опытами на собаках они установили, что морфин стимулирует секреторную функцию желудка не только у интактных животных, но и после перерождения периферических окончаний блуждающих нервов. При раздражении периферического конца блуждающего нерва в первые часы и дни после ваготомии на фоне морфина секреция усиливается, а начиная с седьмого-восьмого дня, наоборот, тормозится.

Т. И. Казачкова (1955) пытается подойти к пониманию функционального состояния слизистой желудка в различные фазы действия морфина. С этой целью она параллельно изучала периодические сокращения желудка, секрецию и колебания биопотенциала.

В результате было установлено, что морфин в дозе 0,02 мг/кг не вызывает изменения этих показателей. После введения несколько большей дозы морфина (0,075—0,2 мг/кг), моторная и секреторная деятельность желудка усиливалась, что сопровождалось колебаниями биопотенциала. Спустя два-три часа биопотенциал несколько снижался, чему соответствовало усиление моторной и секреторной деятельности желудка.

Такая зависимость еще ярче проявлялась после введения собакам больших доз морфина.

И. А. Алешин (1961) на основе данных гистаминовой пробы в сочетании с электрогастрографией полагает, что задержка секреции после введения морфина связана не с тормозным действием самого секреторного аппарата, как это утверждают В. А. Дзиковский (1937), Т. И. Казачкова (1955), М. Н. Крылова (1955, 1957, 1958), Л. И. Уклонская (1958), а со снижением тонуса центров блуждающих нервов (Гирш — А. Hirsch, 1901; Магнус — Magnus, 1908; Штирлин и Шапиро — E. Stierlin a. Shapiro, 1912; Мало и Зебе — D. Mahlo, 1913; Zehbe, 1913).

Не менее сложен и труден для анализа вопрос о механизме запирательного действия морфина на желудочно-кишечный тракт (Кругер и сотр., 1941, и др.) Это объясняется, с одной стороны, многообразием фармакологических свойств этого яда, а с другой — сложностью нервного механизма, регулирующего секреторную и эвакуаторную функции кишечника.

Наряду с этим необходимо указать на несовершенство методов и экспериментальных моделей, которые используются при изучении данного вопроса (Шауман — W. Schaumann, 1956).

Весьма интересны опыты Магнуса и сотр. (1908), проливающие свет на механизм запирательного действия морфина. Эти опыты показали, что при введении кошкам определенных доз горьких солей, касторового масла и молока, у них через некоторое время наступает усиление перистальтики и понос. Эти явления можно было предупредить с помощью морфина. Однако Магнус подчеркивает, что запирательный эффект под влиянием морфина наблюдается только тогда, когда последний вводится до эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку.

Поноса, вызванного непосредственным введением касторового масла в тонкий кишечник или отвара сены в толстый кишечник, морфин не предупреждает.

В этом плане большой интерес представляет случай, описанный Иохимоглу (Joachimoglu, 1922). Речь идет о мужчине, который принял смертельную дозу мышьяка (12 г), но остался жив, хотя промывание желудка было сделано только спустя 24 часа. Такой парадокс, естественно, не мог не обратить на себя внимания врачей. При последующем анализе удалось установить, что до введения мышьяка больной принял большую дозу морфина (1,4 г). Можно думать, что спасением жизни больной обязан морфину, который вызвал закрытие пилоруса и тем самым предупредил поступление мышьяка в кишечник и всасывание его в кровь.

По наблюдениям А. А. Реккандт (1935), тоническое сокращение пилорической части желудка после введения собаке морфина (0,01) может длиться пять-семь часов.

На основании этого факта можно сделать заключение, что в механизме запирательного действия морфина ведущую роль играет спазм пилорической части желудка, обусловленный действием морфина на центры блуждающих нервов. Эту точку зрения поддерживают Родари, Арнспергер, Велден, Гольцгнехт и Ольберт, Швентер, Плант и Миллер, Г. Мейер и Р. Готлиб (1940), Едгард Зунц (Rodari, 1905; Arnsperger, 1910; V. D. Velden, 1910; Holzknecht u. Olbert, 1911; Schwenter, 1912; O. H. Plant a. C. H. Miller, 1926; Edgard Zunz).

Наряду с этим огромное значение имеет и изменение тонуса кишечной мускулатуры, а также секреторной деятельности пищеварительных желез в результате действия морфина на вегетативные центры.

Нотнагель (A. Nothnagel, 1882) в опытах на кроликах показал, что при наложении кристалла поваренной соли на наружную стенку одной из петель кишечника наступает восходящее рефлекторное сокращение кишечной трубки. Если кролику предварительно впрыснуть 0,02 г морфина и снова раздражать кишку кристаллом поваренной соли, то ее реакция ограничится местом прикосновения кристалла, рефлекса не будет. Если же впрыснуть животному не 0,02, а 0,06 г морфина, то прикосновение кристалла вызовет не только местную реакцию, но и сокращение кишки, более интенсивное, чем до введения морфина. Причем это сокращение распространится не только в верхнем, но и в нисходящем направлении к баугиниевой заслонке, чего никогда не бывает при раздражении кишки только поваренной солью. Следовательно, локализация реакции после впрыскивания небольшой дозы морфина не может быть объяснима параличом местных нервных аппаратов кишки. Если бы это было так, то после впрыскивания животному большей дозы морфина реакция кишки должна была бы локализоваться в еще большей степени, либо не наступить вовсе. Но в действительности, как сказано выше, это оказалось не так. Автор высказал предпо-

ложение, что торможение рефлекторного ответа кишки при раздражении ее поваренной солью на фоне морфина обусловлено возбуждением нервных приборов, тормозящих ее рефлекторное движение, т. е. симпатических центров.

С опытами Нотнагеля гармонируют исследования Гантера (G. Ganter, 1924), который наблюдениями на людях установил, что тонус кишечника под влиянием опия и морфина повышается, а перистальтика ослабляется. В механизме этой реакции большую роль играет повышение тонуса симпатических нервов.

Такой же результат был получен на собаках и другими авторами (Швентер — Schwenter, 1912; Кемп — Kamr, 1912; Шапиро — Schapiro, 1913; Плант и Миллер — O. H. Plant a. C. H. Miller, 1923).

Если устранить влияние блуждающих нервов на кишечник у кошки, кролика и собаки, то введение морфина этим животным усилит правильные «маятниковые» движения кишечной трубки (Паль — Pal, 1900, 1902; Тренделенбург — B. Trendelenburg, 1917; Магнус — Magnus, 1908).

Эти факты свидетельствуют о том, что было бы неправильным связывать запирательный эффект как результат действия морфина с односторонним повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Опыты Палля, Тренделенбурга, Магнуса и др. дают основание думать, что запирательный эффект, вызываемый морфином, связан с повышением тонуса обоих отделов вегетативной нервной системы — как симпатикуса, так и блуждающих нервов. Именно такой характер действия морфина на вегетативные центры создает двустороннее натяжение «кишечных вожжей» и тем самым тормозит перистальтику кишечника, что не всегда можно вызвать с помощью других фармакологических препаратов. Такое представление подтверждается и другими фактами, которые показывают, что при постепенном нарастании действия морфина, когда малолабильные центры симпатической нервной системы из состояния возбуждения переходят в состояние торможения, а тонус блуждающих нервов сохраняется, мы наблюдаем своеобразный парадокс, а именно: усиление кишечной перистальтики и морфийный понос.

Приведенная нами концепция о механизме влияния на кишечник малых и больших доз морфина, нам кажется, вполне правдоподобной, если учесть, что центры симпатического отдела вегетативной нервной системы и центры блуждающих нервов находятся в реципрокных отношениях (И. П. Павлов, Брюкке — Brucke, 1917; К. М. Быков, 1947; Г. Е. Батрак, 1948, и др.). При введении животным малых доз морфина, по-видимому, повышается тонус продольной мускулатуры кишечника, деятельность которой регулируется симпатическими нервами, при одно-

временном повышении тонуса блуждающих нервов и регули-
руемых ими сфинктеров желудочно-кишечного тракта.

При введении больших доз морфина создается функциональ-
ное преобладание циркулярной мускулатуры и усиление пери-
стальтики кишечника.

Разумеется, что в тех случаях, когда доза морфина будет
слишком большой и когда наступит парабнотизация не только
центров симпатикуса, но и блуждающего нерва, — усиления пе-
ристальтики не наступит и поноса во второй фазе не будет.

В этом отношении большой интерес представляют опыты
Якоби (A. Jacobi, 1891). При проведении своих наблюдений
автор исходил из того, что раздражение кишечных ветвей блу-
ждающего нерва всегда сопровождается усилением перисталь-
тики кишечника. На этом основании он высказал предположе-
ние, что если морфин парализует задерживающие центры, то
после введения животному больших доз морфина раздражение
блуждающих нервов должно вызывать еще большее усиление
перистальтики кишки. В действительности оказалось, что при
этих условиях реакция не только не усиливалась, но отсутство-
вала вовсе. То же самое наблюдалось при введении морфина
непосредственно в кишечник. При этом реакция на раздражение
блуждающих нервов отсутствовала именно со стороны тех пе-
тель, куда был введен морфин. На этом основании Якоби сде-
лал одностороннее заключение, что морфин успокаивает кишеч-
ник, действуя непосредственно на его стенки и снижая их
возбудимость. Не отрицая возможности местного действия мор-
фина на нервные приборы кишечника, нужно признать, что
ведущую роль в механизме запирающего действия морфина
играет определенная настройка вегетативной нервной системы,
а именно: повышение тонуса как симпатического, так и пара-
симпатического отдела.

К сказанному следует добавить, что под влиянием морфина
повышается тонус не только мускулатуры пилорической части,
как указывали Магнус (1908), Г. Мейер, Р. Готлиб (1940), но
и других запирающих механизмов желудочно-кишечного трак-
та, в частности, сфинктера илеоцекальной области и анального
сфинктера (Штирлин и Шапиро — E. Stierlin u. Schapiro, 1912;
Эллиот — T. R. Elliot, 1912; и др.).

Именно такое двойное действие морфина на кишечник, т. е.
торможение продольной мускулатуры через симпатикус и спазм
желудочного и кишечного жомов через блуждающие нервы ки-
шечника, и задерживает передвижение содержимого по каналу.

Наряду с этим в механизме запирающего действия морфи-
на определенное значение имеет уменьшение поступления в ки-
шечник желудочного сока и секретов поджелудочной и кишеч-
ных желез (Кувшинский, 1888; Море и Рабуто — Morea u. Ra-
buteau, 1897; М. М. Горбунова-Николаева).

Что
фина
пример
после в
К ф
влияни
налина
патичес
Pal u.
G. Kats
С др
холинэ
La Bar
ми Ля
1. П
повыша
2. По
вания
повыше
3. Хо
комплек
превыш
этих ко
Таким
рует то
Шаум
1957), н
ацетилх
свинки.
Согла
ствие м
(1939),
сердечн
пину, во
жающие
ствуем
атропин
Костер
1958) по
нейрона
они объ
5-окситр
Однак
мулирую
что дал
морфин
этих вещ

Что касается других желез, то секреция их под влиянием морфина понижается, за исключением потовых. У лошадей, например, Дезлин (L. Desliens, 1923) наблюдал проливной пот после введения морфина в а. carotis.

К факторам, способствующим снижению перистальтики под влиянием морфина, можно отнести также мобилизацию адреналина, секреция которого при центральном возбуждении симпатической нервной системы усиливается (Паль и Бергрюн — Pal u. Berggrün, 1890; Шпритцер — Spritzer, 1891; Катч — G. Katsch, 1913; Гаяма — Hayma, 1928).

С другой стороны, этому способствует увеличение в крови холинэргических веществ: холина и ацетилхолина (Барре — La Barre, 1912; Слаутер и Гросс, 1939). Специальными опытами Ля Барре показал, что:

1. Предварительная обработка кишечной петли морфином повышала ее чувствительность к холину.

2. После удаления из кишечной петли холина путем промывания ее, рингер-локковским раствором, морфин не вызывал повышения ее тонуса.

3. Холин и морфин при взаимодействии образуют особый комплекс или комбинацию, обладающую тоническим влиянием, превышающим частные эффекты от применения каждого из этих компонентов в отдельности.

Таким образом, создается впечатление, что холин потенцирует тонизирующее действие морфина на кишечник.

Шауман (W. Schaumann, 1956), Патон (W. D. M. Paton, 1957), наоборот, указывают, что морфин снижает образование ацетилхолина в гладкой мышце подвздошной кишки морской свинки.

Согласно Планту и Миллеру (1926), атропин снимает действие морфина на тонус тонкого кишечника, Слаутер и Гросс (1939), ссылаясь на данные Бенкур, объясняют это тем, что сердечные ветви блуждающего нерва, чувствительные к атропину, возникли в процессе эволюции раньше, чем ветви, снабжающие тонкий кишечник. Следовательно, если морфин действует на тонкий кишечник через холинэргический механизм, атропин не должен уменьшать его эффекта.

Костерлиц и Робинсон (H. Kosterlitz, J. Robinson, 1955, 1957, 1958) полагают, что морфин влияет на функцию двигательного нейрона, иннервирующего гладкие мышцы кишечника. Этим они объясняют его угнетающее действие на эффект бария и 5-окситриптамина.

Однако все-таки морфин полностью не предупреждает стимулирующего действия бария, 5-окситриптамина и никотина, что дало авторам основание сделать заключение о том, что морфин не предупреждает прямого возбуждающего действия этих веществ на мышечные волокна. По-видимому, такой харак-

тер действия морфина определяется особенностями его структуры, поскольку близкие к морфину налорфин и леваллорфан проявляли антагонизм в отношении 5-окситриптамина, т. е. в этом случае наблюдалось морфиноподобное действие. Последние снимали влияние морфина на спазм мускулатуры, вызванный никотином.

В последнее время выдвигается представление о том, что при морфийном запоре ведущую роль играет спастическое действие этого яда с одновременным повышением подвижности кишки. Шауман (W. Schaumann, 1956) критикует такое представление, ссылаясь на данные Ваугана, Вильямса и Стриттена, которые показали, что морфийный спазм в тонком кишечнике не превышает 19 см водного столба, в то время, как сила перистальтической волны в 15—20 раз больше. Следовательно, при морфийном запоре спазм мышечных сфинктеров по ходу желудочно-кишечного тракта сочетается с торможением перистальтики кишечника. Причем морфин и его аналоги сначала подавляют позыв к дефекации, потом рефлекс дефекации и, наконец, перистальтические движения кишечника.

О влиянии морфина на обмен веществ

Алкалоиды как органические соединения особого рода довольно широко распространены в растительном царстве. Однако их роль в жизни растений остается неясной. Некоторые рассматривают их, как конечные продукты обмена на подобие гиппуровой кислоты или мочевины в организме животных (Зейфриц — W. Seifriz, 1938; Пиктет — Pictet, 1905; Мотес — K. Mothes, 1928; Виверс — Weevers, 1926, 1933; Винтерштейн и Триер — Winterstein u. Trier, 1931; Клейн и Линзер — Klein a. Linzer, 1933; Давсон — Dawson, 1939; Благовещенский, 1950, и др.). Другие полагают, что алкалоиды являются промежуточными продуктами, возникающими при синтезе растительного белка (Иванов, 1932; Кузьменко, Тихвинская, 1940, и др.). Наконец, третьи утверждают, что алкалоиды играют в организме растений роль гормонов, регулирующих обменные процессы (Циамидиан и Равенна — G. Ciamician u. Ravenna, 1917; Шмук, 1940, 1945; Г. С. Ильин, 1948, 1949; С. Юнусов, 1948; Флеров и Коваленко, 1947; С. Я. Золотницкая, 1948, 1949; Лазурьевский и Садыков, 1945; В. С. Соколов, 1946, 1949, и др.).

В этом плане большой интерес представляют исследования, которые показали, что намачивание семян некоторых растений в слабых растворах алкалоидов, опрыскивание уже развившихся растений растворами алкалоидов, а также внесение алкалоидов в почву стимулируют рост различных частей расти-

тельных
Де-Вари
G. Ciamician
Longo и
Харрис
и Ковал
этом ха
гих рост
т. е. за
Ramsho
ственное
нию пер
кая, 194
и др.

Морф
выступа
стимули
дале и д

Общи
вотных
дает би
ческим
ловека,

что в ст
ного ор
много об

Влиян
как опо
мы, так
вания р

Если
всего за
яние на
плане
с учетом

Набл
коры м
Шидема
значите
каулл —

морфин
результ
ностей
1932) и
ноградн
поглоще
страту

тельных организмов и их созревание (Ревейл — Reveil, 1865; Де-Вариньи — De-Varigni, 1892; Циамичиан и Равенна — G. Ciamician et C. Ravenna, 1920, 1921; Лонго и Падери — Longo u. Paderi, 1929; Драгон—Тести — Dragone—Testi, 1940; Харрис — W. A. Harris, 1942; Гобс—Зоненштейн, 1943; Флеров и Коваленко, 1947; С. Я. Золотницкая и Гаспарян, 1948). При этом характер биологического действия алкалоидов, как и других ростовых факторов, подчиняется закону действующих масс, т. е. зависит от дозы (Кнайт — Knight, 1937; Рамсгорн — Ramshorn, 1956). В организме растений они имеют непосредственное отношение к катализу, процессам синтеза, образованию перекисей (С. Юнусов, 1949), ферментов (С. Я. Золотницкая, 1948), переметилированию (Кузина и Меринова, 1958) и др.

Морфин, как и другие алкалоиды, в процессе обмена веществ выступает в роли катализатора и в зависимости от дозы то стимулирует, то угнетает обмен (Иасуда — Iasuda, 1901; Гиндале и др.).

Общие биологические и биохимические закономерности у животных и растений дают основание полагать, что морфин обладает биологической активностью и по отношению к биохимическим процессам, протекающим в организме животных и человека. Такое предположение кажется тем более вероятным, что в структуре морфина и некоторых биостимуляторов животного организма, в частности стероидных гормонов, имеется много общего.

Влияние морфина на обмен веществ может осуществляться как опосредованно через приборы центральной нервной системы, так и непосредственно при его действии на живые образования различных органов и тканей.

Если учесть профиль морфина, как нервного яда, то прежде всего заслуживают внимания факты, характеризующие его влияние на обмен веществ центральной нервной системы. В этом плане прежде всего следует коснуться общего энергообмена с учетом напряжения процессов окисления

Наблюдения показали, что прибавление морфина к кусочкам коры мозга либо не оказывает никакого действия (Сиверс и Шидеман — M. H. Seever a. T. E. Shideman, 1941), либо незначительно тормозит потребление кислорода (Майер и Маккаулл — N. Mayer a. Mc. Cowley, 1945). При изучении влияния морфина на дыхание кусочков мозга в присутствии субстратов результаты оказались различными — в зависимости от особенностей субстрата. Так, Квестел и Уитл (Questel a. Wheatley, 1932) нашли, что в присутствии глюкозы, молочной, пировиноградной и глютаминовой кислот 0,12% морфина тормозит поглощение кислорода примерно на 30%. Прибавление к субстрату сукциниловой кислоты на потребление кислорода

тканями мозга не влияет. Эти наблюдения были подтверждены Гроссом и Пирсом (Gross a. Pierce, 1935).

Аналогичные результаты были получены также Сиверсом и Шидеманом. Эти авторы проводили исследования на трех видах препаратов мозга: кашеце, срезах и гомогенатах. При этом оказалось, что в присутствии лактата торможение дыхания под влиянием морфина наблюдается во всех трех вариантах. В присутствии пирувата отчетливое торможение наблюдалось в гомогенатах и срезах мозга и незначительное — в кашеце. В присутствии альфа-кето-глутората выраженное торможение отмечалось только в срезах коры. Торможение дыхания в присутствии глюкозы наблюдалось только в гомогенатах. В присутствии цитрата, фумарата, малата, сукцината, морфин на поглощение кислорода тканями мозга не влияет.

Более низкие концентрации морфина (0,008—0,032%) в присутствии глюкозы на дыхание элементов мозга не влияют (Уортис — Wortis, 1935).

Более четкие данные были получены в нашей лаборатории при изучении сравнительных изменений тканевого дыхания в разных отделах мозга под влиянием морфина. Исследования проводились с помощью классической методики Варбурга. Результаты показали, что через час после введения морфина (0,01/кг) во всех отделах мозга наблюдалось снижение поглощения кислорода по сравнению с контрольными опытами. Наиболее значительное падение тканевого дыхания (на 7,6%) отмечалось со стороны ткани таламуса. Статистическая обработка результатов показала, что в этом же отделе мозга была наименьшая вероятность ошибки ($p < 0,2$) по сравнению с корой головного мозга и продолговатым мозгом ($p < 0,5$).

Еще более отчетливо эти явления выступали при введении токсических доз морфина (120 мг/кг). При этом наблюдалось резкое (на 10,8%), статистически достоверное ($p < 0,02$) падение поглощения кислорода в таламусе наряду с отсутствием достоверных сдвигов в других отделах мозга.

Для того, чтобы доказать, что установленные сдвиги были связаны с непосредственным влиянием морфина на ткань мозга, в следующей серии морфин прибавлялся *in vitro* в варбурговские сосудики с тканью (0,012%). Результаты этой серии опять-таки показали наличие наиболее значительных и статистически достоверных сдвигов со стороны ткани зрительных бугров, где наблюдалось падение кислорода на 8,7%.

Таким образом, биохимические данные подтверждают закономерности, обнаруженные физиологическими методами. При повышении дозы на первое место выступает тормозящее действие препарата, которое проявляется, в частности, в пониже-

нии интенсивности тканевого дыхания в зрительных буграх (Е. Т. Зленко, 1961, 1962; Г. Е. Батрак, В. К. Бондарь и др., 1962).

Эти данные гармонируют с опытами, проведенными Г. Е. Батрак и М. А. Гутиной (1961), которые показали, что морфин нормализует дыхание, нарушенное наркотиками, в различных отделах мозга.

К частным проявлениям влияния морфина на обмен веществ в тканях головного мозга относятся изменения азотистого, углеводного и других видов обмена.

Опыты на собаках с использованием метода ангиостомии по Е. С. Лондону (E. S. London, 1935) показали, что обмен небелкового азота под влиянием морфина меняется по-разному. Примерно в половине случаев поглощение остаточного азота из крови под влиянием морфина увеличивалось, а у другой части животных, наоборот, уменьшалось. Возможно, что такое различие связано с изменением функционального состояния центральной нервной системы.

Что касается сахара, как более подвижного компонента обмена веществ, то его отдача корою головного мозга в кровь под влиянием морфина в большинстве случаев увеличивается (Г. Е. Батрак и А. З. Фрейдлина, 1955).

С этими исследованиями гармонируют данные Хайяши (A. Hayashi, 1934) и О. А. Смирновой (1941).

По данным Вульперта, Труитта, Белла, Кранктца (A. Wolpert, E. B. Truitt, F. K. Bell, J. Kranktz, 1956), под влиянием небольших доз морфина ресинтез богатых энергией фосфорных соединений не нарушается.

Э. Б. Арушаняном было установлено, что большие дозы морфина (40 мг/кг) снижают содержание креатин-фосфата в головном мозгу, что, по мнению автора, связано с торможением гликолиза.

При анализе реакции приборов центральной нервной системы на введение морфина большой интерес представляют исследования Майнерта и Клингмана (E. W. Maynert a. G. I. Klingman, 1962), которые установили, что после однократного введения морфина содержание катехоламинов в мозгу крыс уменьшается, а при повторном, хроническом введении, наоборот, увеличивается. Возможно, что это связано с торможением моноамино-оксидазы (Байл — Biel, 1958).

Изменения физиологического состояния, а также обмена веществ в больших полушариях головного мозга под влиянием морфина, естественно, будут сопровождаться определенными сдвигами как общего энергообмена, так и различных видов метаболизма органов и тканей. Так, например, исследования Олзби (R. P. Oglesby, 1870), Розенбаум (L. Rosenbaum, 1879), Стюарта и Рогова (G. N. Stewart a. J. M. Rogoff, 1922) пока-

зали, что введение морфина кошкам сопровождается повышением температуры тела на несколько градусов.

Такой же эффект наблюдается у лошадей (Дамманн — Dammann, 1878; Фронер — Fröhner, 1893), у кроликов и коз (Фронер, 1893), т. е. у тех животных, у которых морфин вызывает возбуждение.

Вопрос о механизме повышения температуры у этих животных под влиянием морфина еще не решен. Фойт (C. Voit) на основании опытов с учетом напряжения газообмена приходит к заключению, что повышение температуры у животных под влиянием морфина связано с мышечной активностью.

В противоположность этому Стюарт и Рогов, Барбур, Григ и Гантер; Барбур, Портер и Селье (N. G. Barbour, Gregg a. Hunter; N. G. Barbour, J. A. Porter a. J. M. Seelye, 1939) указывают, что температура тела под влиянием морфина может повышаться и при отсутствии мышечного возбуждения. При этом основной обмен повышается как после однократного, так и при многократном введении морфина.

У животных, реагирующих на введение морфина снижением рефлекторной возбудимости и успокоением (голуби, куры, утки, морские свинки, собаки), температура тела, наоборот, понижается, что может указывать на преобладание у них теплоотдачи над теплопродукцией. Эти данные гармонируют с представлениями Татума.

Имеются основания думать, что колебания температуры тела связаны с действием морфина на вегетативные центры промежуточного мозга (Готлиб — R. Gottlieb, 1890; Николайдес и Донкас — Nicolaides, Dontas, 1911; Ашнер — B. Aschner, 1912; Крель и Исеншмидт — L. Krehl u. R. Insenschmidt, 1912; Цитрон и Лешке — Citron u. Leschke, 1913; Лешке — Leschke, 1913; Исеншмидт — R. Insenschmidt, 1914; Хиггинс и Менес — H. L. Higgins a. Y. H. Means, 1915; Каген — R. Cahen, 1936).

Вопрос о влиянии морфина на энергообмен организма в последнее время приобрел особую актуальность в связи с разработкой методов защиты и лечения животных и человека при лучевом поражении.

В настоящее время принимается, что в условиях гипоксии выносливость организма при лучевом поражении повышается (Доуди, Беннет, Честейн — A. H. Dowdy, L. R. Bennett a. S. M. Chastain, 1950).

При этом оказалось, что выносливость организма по отношению к лучевой радиации повышается не при всякой гипоксии, а только при таких ее формах, которые обусловлены нарушением снабжения тканей кислородом. К таким формам относятся: 1) аноксическая (Рамбах, Альт и др. — W. A. Rambach, H. L. Alt et al., 1954); 2) циркуляторная (Мотрем — Y. C. Mottram, 1935) и 3) анемическая (Мотрем, Эйдинов — Y. C. Mot-

грам
нова
Ги
М. М
зиру
Пи
выно
ции
более
У. Л.
Бекк
1955)
Л. И.
Пр
морф
центр
Спе
евско
герои
пряж
гают,
в резу
в сво
ко, ес
морфи
что м
диаци
перест
В э
ракт
сист
показа
лирует
оборот
В на
энерго
ществ
углево
Мно
на в о
стей, с
в кров
У л
нель
(А. А.
Отто
pine,
6 Батрак

gram, A. E. Edinow, 1932; Э. Я. Граевский и М. М. Константинова, 1958).

Гистотоксическая анемия, по данным Э. Я. Граевского и М. М. Константиновой (1957), не защищает организм от ионизирующей радиации.

При изучении возможности целенаправленного повышения выносливости организма по отношению к ионизирующей радиации с помощью фармакопрепаратов было установлено, что наиболее эффективными оказались: адреналин (Грей и Мульден — Y. L. Gray, E. Y. Moulden, et al., 1952; Ван дер Меер и Ван Беккум — C. Van der Meer, 1959), героин (Э. Я. Граевский, 1955), морфин (Кан — J. B. Kahn, 1951; Э. Я. Граевский и Л. И. Корчак, 1959).

При этом предполагается, что защитное действие героина и морфина связано с их способностью угнетать дыхательный центр и тем самым создавать в организме гипоксию.

Специальные исследования М. М. Константиновой и Э. Я. Граевского (1960) на мышах показали, что адреналин (0,1 мг), героин (3 мг) и морфин (1,25 мг на животное) понижают напряжение кислорода непосредственно в тканях. Авторы полагают, что тканевая гипоксия при данных условиях наступала в результате нарушения функции дыхательного центра, на что в свое время указывали К. Гейманс и Д. Кордые (1940). Однако, если учесть литературные данные о том, что малые дозы морфина не снижают внешнего газообмена, то можно думать, что механизм его защитного действия при ионизирующей радиации носит более сложный характер и, возможно, связан с перестройкой обмена веществ.

В этой связи, нам кажется, следует указать на данные, характеризующие действие морфина на ретикулоэндотелиальную систему (РЭС). Так, Б. А. Тибилова (1948) опытами на мышах показала, что морфин в малых дозах (0,075—0,25/кг) стимулирует активность РЭС, а в более высоких концентрациях, наоборот, угнетает ее.

В настоящее время хорошо известно, что те или иные сдвиги энергообмена связаны с изменением напряжения обмена веществ и прежде всего таких легкоподвижных соединений, как углеводы.

Многочисленные наблюдения показали, что введение морфина в организм животных, независимо от их видовых особенностей, сопровождается, как правило, повышением уровня сахара в крови, т. е. гипергликемией.

У людей такой эффект отмечают Г. Клод, Торговла и Бедонель (H. Claude, R. Torgowla a. M. Badonnel, 1924), Эпштейн (A. A. Epstein, 1917), Торговла (R. Torgowla, 1930); у собак — Отто (J. G. Otto, 1885), Риттер (F. Ritter, 1865), Лепин (R. Lepine, 1903), Такетт (I. L. Tuckett, 1910), Лепин и Боулид

(R. Lepine a. Boulid, 1913), Крауз и Сейнер (J. Krauss a. M. Seiner, 1914), Эткинсон и Этс (H. V. Atkinson a. H. N. Ets, 1922), Холм (K. Holm, 1923), Конти (F. Conti, 1927), Пирс и Планта (J. H. Pierce a. O. H. Plant, 1927), Стейнметзер и Свобода (K. Steinmetzer a. F. Swoboda, 1928), Гревенстак (T. A. Grevenstak, 1929), П. Ф. Крышень (1961); у кошек — Стюарт и Рогов (G. N. Stewart a. J. M. Rogoff, 1922), Бодо, Труе и Бенаглия (R. C. Bodo, F. W. Co True a. A. Benaglia, 1936, 1937) и др.; у кроликов — Ризотти (G. Rizzotti, 1934), Коце (L. Coze, 1957); у крыс — Партос и Сви (A. Partos a. F. Svec, 1927), Газард и Вейль (R. Hazard a. C. Vaille, 1935), Емерсон, Фатак, Эбрей и Лиик (G. A. Emerson, N. M. Phatak, B. E. Abreu a. C. D. Leake, 1938); у голубей — Эллерс и Брилл (R. Allers a. J. Brill, 1936) и у жаб — Гиссей и Бенедетто (B. A. Houssay a. Die E. Benedetto, 1932).

Наблюдения показали, что характер действия морфина на уровень сахара в крови зависит от состояния больших полушарий головного мозга, функциональной настройки вегетативной нервной системы и контролируемых ею эндокринных желез, а также от состояния углеводных депо.

Опытами Брука, Чандлера, Гудвина и Виларда (Brooks, M. G. Chandler, R. A. Goodwin a. H. N. Willard, 1941) доказано, что у децеребрированных кошек, а также при повреждении задней области зрительных бугров морфийную гипергликемию вызвать не удастся. Значение больших полушарий в механизме морфийной гипергликемии показано также на собаках с использованием метода условных рефлексов (Н. С. Седина, 1947). При этом у возбудимых животных реакция на морфин носит двухфазный характер (П. Ф. Крышень, 1962). На фоне судорожного приступа у морских свинок, кроликов, кошек и собак морфин вызывает гипогликемию.

Борисон и сотр. (H. L. Borison et. al., 1962) подчеркивают значение функционального состояния каудального гипоталамуса и связывают с ним симпатико-адреналовую систему. Наблюдения этих авторов обнаружили, что для получения одинаковой гипергликемии в III желудочек мозга нужно ввести в 25—30 раз меньше морфина, чем в вену. Разумеется, что действие морфина на углеводный обмен через центральную нервную систему реализуется через эндокринные железы. Так, например, опыты показали, что после удаления одного надпочечника и денервации или демедуляции другого, морфийная гипергликемия была выражена значительно слабее, чем у интактных животных (Стюарт и Рогов, 1922; Бодо, Труе и Бенгалия, 1936, 1937). Эти данные согласуются с наблюдениями Торговла (1930), который нашел, что при Аддисоновой болезни морфин также не повышает уровень сахара в крови.

Эти факты свидетельствуют о том, что в механизме морфийной гипергликемии важнейшую роль играет гормон мозгового вещества надпочечников — адреналин, способствующий мобилизации сахара в печени и других углеводных депо (Эллиот — T. R. Elliott, 1912; Гроуден и Пирсон — G. P. Crowden a. M. G. Pearson, 1928; Гермон и Мак Фолл — P. M. Harmon a. C. M. Mc. Fall, 1929).

Это подтверждается, в частности, наблюдениями на кошках. Хейяши (A. Hayashi, 1934) нашел, что после введения морфина содержание гликогена в печени собак, лягушек, мышей, крыс, морских свинок, кроликов и кошек понижается.

Опыты Куна и Эбуда (E. Kün a. L. G. Abood, 1949) на крысах свидетельствуют, что небольшие дозы (10 мг/кг) тормозят синтез гликогена в печени, а большие дозы полностью блокируют этот процесс.

С этими данными гармонируют опыты на собаках, которые показали, что при удалении или денервации поджелудочной железы морфийная гипергликемия выражена более отчетливо.

При снижении запаса гликогена в печени гипергликемия после введения морфина может и не наблюдаться (Стюарт и Рогов — C. N. Stewart a. J. M. Rogoff, 1922).

С другой стороны, в литературе имеются указания на то, что при введении морфина больным, страдающим диабетом, с высоким уровнем сахара в крови, содержание последнего резко падает вплоть до полного исчезновения глюкозурии. Особенно демонстративно такое действие проявляется у больных с начальными стадиями заболевания. В связи с этим в конце XIX ст. среди врачей-терапевтов укоренилось мнение о благотворном влиянии морфина на течение диабета (Бохардат — A. Bouchardat, 1839; Наунин и Рисс — B. Naunyn a. L. Riess, 1869; Пави — F. W. Pavy, 1870; Кретши — F. Kretschy, 1873; Дачек — A. Duchek, 1875; Брюс — J. M. Bruce, 1887; Присверк — A. Preiswerk, 1913; В. А. Горовой-Шалтан, 1944). Возможно, что морфин оказывает и прямое стимулирующее влияние на печень.

При оценке фактов, характеризующих влияние морфина на уровень сахара в крови, нужно учитывать, что методы определения сахара в крови, которыми пользуются различные авторы, не всегда дают надежные результаты.

Так, например, Отто (1885), пользуясь методом сбраживания, нашел, что морфин лишь незначительно повышал уровень истинного сахара в крови, увеличивая в основном концентрацию других несбраживаемых редуцирующих веществ. По данным Конти (1927), морфин значительно увеличивает содержание в крови свободного сахара. При этом после морфина отчетливо возрастает скорость гликолитического расщепления редуцирующих веществ крови (Ла Монако, 1928).

Более тщательно природа редуцирующих веществ исследовалась в моче. Можно полагать, что морфинная гликозурия является следствием гипергликемии. Вопрос о природе редуцирующих веществ, выделяемых с мочой под влиянием морфина, представляется неясным и спорным. Так, исследованиями мочи человека, получившего морфин, в ней были обнаружены: глюкоза (Шилд — A. Shield, 1901), молочная кислота (Араки — Araki, 1905), ксилоза или акроза (судя по данным Е. Сальковского и М. Ястровича — E. Salkowski a. M. Jastrowitz, 1892), пентоза (Риэл — E. Reale, 1894; фон-Якш — V. Jaksch, 1897), ацетон и соединение морфина с глюкуроновой кислотой (Мейер — P. Mayer, 1899) и в одном случае (Спитта — W. Spitta, 1908) — вещество, родственное фруктозе.

Таким образом, влияние морфина на углеводный обмен в высшей степени сложно и зависит от многих условий, которые до конца еще не изучены.

Влияние морфина на жирополипоидный обмен, тесно связанный с углеводным, изучено сравнительно мало. При этом отмечается непостоянное изменение лецитина крови (особенно у больных туберкулезом и тиреотоксикозом), накопление в мозгу липоидной фракции, экстрагируемой алкоголем и эфиром. Луфс (F. A. Loofs, 1922) установил, что морфин замещает холин в молекуле лецитина. Возможность такой замены основывается на структурном сходстве морфина и холина, имеющих общую алкогольную основу. Холинергическое действие морфина на обмен веществ находит свое выражение, с одной стороны, в угнетении активности холинэстеразы крови мозга и потенцировании других холинергических препаратов, а с другой — в антагонизме по отношению к холинолитическим средствам (Слаутер и Мансел — D. Slaughter a. D. W. Munsell, 1940; Бернгейм и Бернгейм — F. Bernheim a. M. L. C. Bernheim, 1936; Райт — C. Y. Wright, 1941; Вильямс — E. G. Williams, 1942).

Возможно, что освобождение холина и накопление ацетилхолина под влиянием морфина играют (наряду с гипергликемией) определенную роль в действии на вегетативную нервную систему.

Морфин оказывает влияние и на белковый, т. е. азотистый, обмен.

Содержание в крови небелкового азота под влиянием морфина существенно не меняется (Г. Е. Батрак, 1955). Разумеется, биохимические сдвиги в крови могут наступить в результате действия морфина на элементы самой крови, они также могут быть связаны с изменением обмена веществ в различных органах и тканях.

Кизер (Keeser, 1932, 1933) пытался глубже проникнуть в механизм действия морфина на обмен веществ. С этой целью он изучал его влияние на комплекс энзимов, включающий тиро-

зиназу, уреазу, редуктазу, лецитиназу, фосфатазу и липазу сыворотки. При этом оказалось, что морфин в различных концентрациях снижал активность уреазы, фосфатазы и липазы сыворотки крови. Активность редуктазы мышц, наоборот, повышалась. Тирозиназа и лецитиназа вели себя по-разному, в зависимости от концентрации морфина. Наряду с этим Кизер отмечает, что после введения небольшой дозы морфина он наблюдал повышение в крови содержания метилгуанидина, что он объяснял стимулирующим действием морфина на лецитиназу. Два фермента, подвергавшиеся изучению относились к группе дыхательных энзимов, из них только тирозиназа была специфичной.

Бах и Ламберт (Bach a. Lambert, 1938), работая с дегидрогеназами золотистого стафилококка, нашли, что морфин тормозит дегидрогеназы глюкозы, молочной, бутировой и глутаминовой кислот, в то время, как сукциниловая и пировиноградная дегидрогеназы не изменялись.

Ла Монако (1928) указывает, что морфин повышает гликолитическую способность крови.

Исследования П. Ф. Крышень (1956) на собаках показали, что после введения морфина изменяется морфологический и минеральный состав крови.

Частное действие морфина на регуляцию обмена веществ проявляется в изменении обмена воды. Механизм влияния морфина на обмен воды довольно сложен. Можно думать, что ведущую роль при этом играет действие морфина на кору головного мозга, а также на подкорковые вегетативные центры. Многими авторами установлено, что под влиянием морфина диурез может задерживаться до 24 часов (Е. Ландсберг, 1882; Таппейнер — Н. Tarpeiner, 1899; Чапек и Вассерман — А. Czapek u. S. Wassermann, 1914; Шаргородский — Schargorodsky, 1911; Фи, Бонсман, Дерчинский и Сперанская-Степанова, 1932; Стель и Бурн, Бровкин, 1934; A. R. Fee, 1928, 1929; M. R. Bonsmann, 1931, 1932, 1933; Stehle et Bourne, 1928, и др.). При этом, как указывает Бонсман (1933), при угнетении водного диуреза под влиянием морфина солевой диурез и выделение мочевины сохраняются (В. А. Дзиковский, 1937). Следует подчеркнуть, что угнетение водного диуреза наступает от таких доз морфина, которые не влияют на общее поведение собаки. Это может указывать на особую чувствительность к морфину нервных приборов головного мозга, регулирующих водный обмен. Интересно отметить также, что чувствительность к морфину нервных приборов, регулирующих секрецию кишечного сока, еще выше, чем чувствительность нервных приборов, регулирующих диурез (М. М. Горбунова, 1933).

Разные препараты группы опия действуют на диурез неодинаково. По степени отрицательного действия на эту функцию

они располагаются в следующий ряд: морфин (0,00025—0,00041/кг); героин (0,0003—0,0005/кг); пантопон (0,0004—0,0006/кг); перонин (0,002—0,004/кг); кодеин (0,0025—0,005/кг); дионин (0,003—0,006/кг); папаверин (0,015—0,03/кг). По мере привыкания к морфину его влияние на диурез уменьшается. Содержание в моче хлоридов и азота мочевины, как и в норме, меняется в зависимости от количества выделяемой мочи: при увеличении диуреза содержание этих ингредиентов в 1 мл падает, и, наоборот, при уменьшении диуреза их содержание повышается.

Дальнейшие наблюдения показали, что с помощью стрихнина (0,05—0,15 мг/кг), кокаина (0,002—0,015 мг/кг), камфоры (0,01—0,2 мг/кг), атропина и скополамина (0,05—1 мг/кг) морфийную задержку диуреза снять не удастся. И только с помощью кофеина (0,005—0,3 мг/кг) в некоторых случаях удавалось частично уменьшить морфийную задержку диуреза.

При трактовке механизма антидиуретического действия морфина было бы ошибочно думать, что такой эффект связан только с непосредственной стимуляцией морфином выработки гипофизом антидиуретического гормона.

Исследования Л. А. Орбели, К. М. Быкова и их сотрудников с использованием метода условных рефлексов показали, что в регуляции водно-солевого обмена принимают участие не только вегетативные центры, но и кора головного мозга (К. М. Быков, И. А. Алексеев-Беркман, 1926; Л. Г. Лейбсон, 1927; В. Л. Балакшина, 1936, 1954; К. А. Дрягин, 1939; Н. Е. Васильевская, 1948; С. Д. Рейзельман, 1954; А. П. Кандель и В. А. Меркулова, 1955; Г. Адам, 1955; П. М. Старков и В. М. Покровский, 1956, и др.).

Факты, приведенные в настоящем разделе, дают далеко не полное представление о влиянии морфина на различные стороны обмена веществ организма. Справедливость такого заключения становится очевидной, если учесть, что методы, которыми пользуются в настоящее время физиологи и биохимики, особенно при изучении обмена веществ и, в частности, биохимии мозга, далеко не совершенны.

VI

СУДЬБА МОРФИНА В ОРГАНИЗМЕ

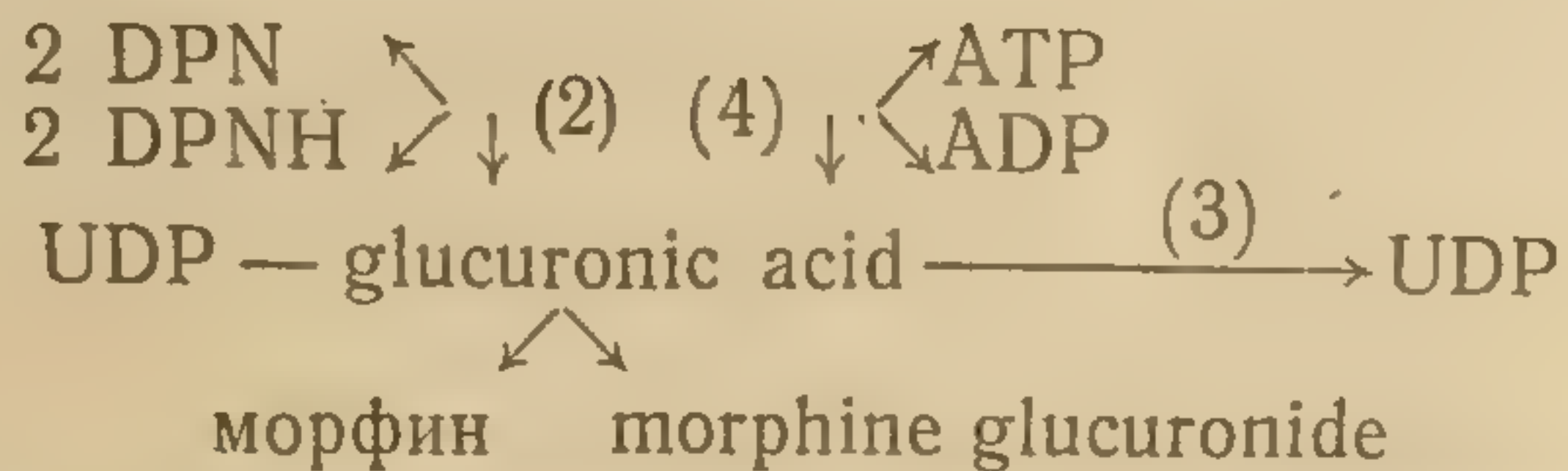
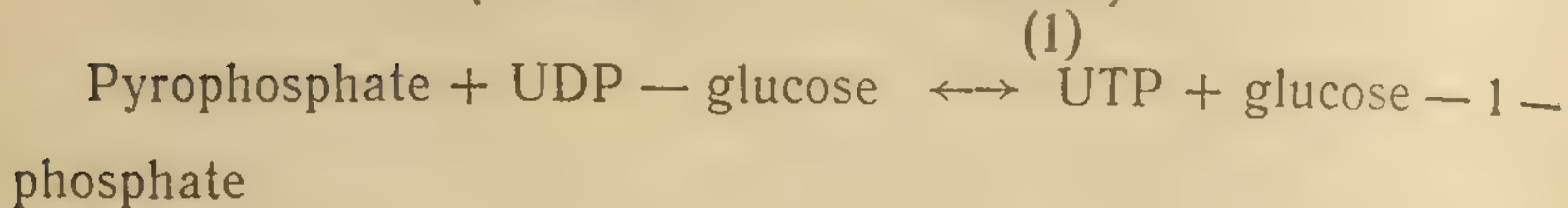
Вопрос о судьбе морфина в организме изучен мало. Причиной этого является отсутствие достаточно надежных методов определения его концентрации в органах и тканях, а также в выделениях организма. Те данные, которые имеются в литературе, дают основание думать, что после попадания в организм судьба морфина может быть различной. Часть его проникает в органы и ткани, где в процессе обмена он может подвергаться сложным превращениям. Продукты превращения морфина и та часть его, которая не подверглась превращениям и разрушению, могут выделяться из организма почками, желудочно-кишечным трактом, слюнными и молочными железами. Для понимания механизма действия морфина как нервного яда большой интерес представляют данные о депонировании морфина в тканях мозга. Опыты на собаках показали, что после введения животному морфина (30 мг/кг) спустя 1,5 часа его содержание в тканях мозга составляло 4,3 мг на 1 г вещества, т. е. 0,0004%. Такая концентрация сохраняется примерно на протяжении 8 часов. Через 12 часов его содержание падает до 1,5 мкг (0,00015%), а спустя 16 часов — до 0,9 мкг на 1 г ткани мозга (0,00009%).

Специальный анализ показал, что пороговая концентрация морфина в мозгу собаки в период аналгезии составляет 0,5—1,0 мг на 1 г ткани (0,00005—0,0001% — Вуд, L. A. Woods, 1957). По наблюдениям Хотта (Hotta, 1931), содержание морфина в мозгу привыкших и интактных животных примерно одинаково.

В процессе обмена веществ часть морфина окисляется (Марме — W. Marthe, 1883; Амслер — C. Amsler, 1931, 1933). При попадании в печень морфин подвергается более сложным превращениям с образованием парных соединений с гиппуровой и серной кислотами. Сам по себе процесс образования в печени парных соединений с глюкороновой кислотой известен уже сравнительно давно (Цандер — H. L. Zander, 1952; Вай — Way et al., 1854). Что же касается ферментного механизма этого процесса, то он стал раскрываться сравнительно недавно. Ниже представлена общая схема этого процесса и те ферментные реакции, которые последовательно принимают в ней участие.

Процесс образования морфин-глюкуронида

(схема по А. Е. Takemori)



Реакция (1) протекает при участии uridine diphosphoglucose pyrophosphorilase (UDR — glucose pyrophosphorilase—Мунч-Петерсен, A. Munch—Petersen et al., 1953).

Реакция (2) протекает с помощью uridine diphosphoglucose dehydrogenase (UDP — glucose dehydrogenase). (Штромингер — Y. L. Strominger et al., 1954).

Реакция (3) протекает с участием transferase (Дуттон и Стори — G. Y. Dutton a. Y. D. E. Story, 1954; Стори и Дуттон — Y. D. E. Story a. G. Y. Dutton, 1955; Штромингер, 1954).

Реакция (4) — при участии nucleoside diphosphate kinase (NDP — kinase). (Берг и Жоклик, D. Berg a. W. K. Joklik, 1954).

Такемори (А. Е. Takemori, 1960) опытами на крысах пытался выяснить сравнительную активность энзимов печени, принимающих участие в синтезе «morphine glucuronide», у толерантных и нетолерантных животных. Подопытным крысам первой группы морфин вводился ежедневно в брюшную полость (30 мг/кг) в течение пяти недель. В процессе наблюдения доза морфина ежедневно повышалась на 30 мг. Животные второй группы получали сразу 150 мг морфина. При изучении кусочков печени, взятых у подопытных и контрольных крыс, оказалось, что из 4 изучавшихся энзимов 2 показали изменение активности, а именно: повышение активности UDR—glucose dehydrogenase и понижение активности transferase. Интересно отметить, что повышение активности UDP — glucose dehydrogenase наступает уже после однократного введения морфина (на 30—50%), в то время, как активность transferase остается на том же уровне, что и у контрольных животных. По мере насыщения организма морфином активность transferase также снижается примерно на 60%. Активность других энзимов существенно не меняется. Таким образом, действительная способность

печени толерантных крыс связывать морфин ниже, чем у нетолерантных, контрольных животных.

На основании своих опытов автор приходит к заключению, что вопрос о связи между активностью энзимов печени и процессом связывания морфина в организме животных является дискуссионным так же, как и вопрос о связи между образованием морфин-глюкуронидов и развитием привыкания к морфину. Механизм привыкания к морфину, по-видимому, более сложен и объясняется не только усилением его инактивации в организме, но и понижением чувствительности к его действию приборов центральной нервной системы и других тканей. Роль других органов и тканей в инактивации морфина изучена мало. Это объясняется, как говорилось выше, отсутствием надежных методов исследования (Лассейн — Lasseigne, 1824; Кристисон — Christison, 1831; Тейлор — Taylor, 1862; Эрдман — Erdman, 1862; Бухнер — Buchner, 1867; Шахтрупп — L. Schachtrupp, 1867; Кауцманн — Kauzmann, 1868; Кальвет — L. Calvet, 1877; Лансберг, 1882). Главными путями выделения морфина и продуктов его превращения являются почки и желудочно-кишечный тракт.

Вопрос о выделении морфина почками изучался на протяжении многих десятков лет. При этом авторы находили в моче как сам морфин, так и продукты его превращения: псевдоморфин ($C_{17}H_{19}NO_4$), дигидроморфин или оксидиморфин ($C_{34}H_{36}N_2O_6$ — Фланден, Ch. Flandin, 1853; Ширман — Shearman, 1857; Бушардат — A. Bouchardat, 1861; Левинштейн — E. Lewinstein, 1877; Буркарт — Burkart, 1877; Кауфман-Ассер — W. Kaufmann-Asser, 1913; Луфс — T. A. Loofs, 1922, и др.).

Наблюдения показали, что процент выведения морфина через почки и через желудочно-кишечный тракт может колебаться в широких пределах. Так, например, Клоетта (Cloetta, 1866), Эбертц (Ebertz, 1869) и некоторые другие указывают, что им не удалось обнаружить морфин в моче химическими методами, несмотря на введение его в организм в больших количествах.

Другие, наоборот, отмечают, что при наличии морфина в моче не удается его обнаружить в испражнениях (Тамура — Tamura, 1920; Вахтель — Wachtel, 1921; Таканаи — T. Takayanagi, 1924).

Плант и Пирс, Пирс и Плант (O. H. Plant a. Y. H. Pierce; Y. H. Pierce a. O. H. Plant, 1932, 1933), пользуясь разработанными методами экстракции морфина из тканей животных, нашли, что его выход не соответствует введенной дозе. У собак, привычных к морфину, выход составляет от 10 до 20%.

Приблизительно такие же данные были получены в лаборатории Филадельфийского наркологического комитета (Фрей — Fry et al., 1929). Согласно данным этого комитета, 80—90%

морфина, введенного в организм привычных и непривычных животных, разрушается.

Однако в дальнейшем было показано, что при использовании подходящих методов гидролиза выход морфина при определении его в моче становится пропорциональным введенной дозе.

Стольников (Stolnikow, 1884) нашел, что гидролизированная моча животных, получавших большие дозы морфина, давала более интенсивную цветную реакцию, чем такая же проба мочи, не подвергавшаяся гидролизу. Тогда он не смог обнаружить, что усиление цветной реакции связано с присутствием в моче морфина. Это было доказано другими.

Маргус (Marguis, 1896) установил, что морфин выделяется из организма в трех формах: свободной, связанной и измененной. Однако для установления количественного соотношения между этими формами он не располагал тогда надежными методами.

Сравнительно недавно Эндо (Endo, 1938) удалось показать, что если мочу кролика, получавшего морфин, обработать N/40 серной кислотой, то выход морфина увеличивается по сравнению с необработанной. В связи с этим он высказал предположение, что морфин в негидролизованной моче связан с глюкуроновой кислотой. В этой плоскости большой интерес представляют исследования Гросса и Томпсона (E. G. Gross a. V. Thompson, 1940), которые изучали судьбу морфина в организме толерантных и нетолерантных собак, т. е. собак, не приученных к морфину.

Животные содержались в обменных клетках при постоянных условиях. После десятидневного пребывания в клетке нетолерантные животные получали морфин (160 мг в течение 1 или 3 дней). Опытные, т. е. толерантные собаки, получали морфин ежедневно (20 мг/кг) в течение 1 года и более. Для исследования собирались моча и кал. Для определения морфина был использован модифицированный колориметрический метод Оберста (Oberst, 1938). Метод Оберста давал возможность определить так называемый свободный морфин. Общее содержание морфина в моче, а также содержание его в кале определялось по методу, описанному в работе Гросса и Томпсона (1940).

Результаты наблюдений показали, что в организме собак, не привыкших к морфину, он разрушается мало и выделяется с мочой в количестве от 80 до 92% введенной дозы. При этом большая часть морфина выделяется в связанной форме, что можно рассматривать, как первый шаг по пути к детоксикации яда. Связанный морфин выделяется в виде парных соединений с глюкуроновыми кислотами и обозначается, как «морфин-глюкуронид» (Вудс — L. A. Woods, 1954; Зибер — R. A. Seiber et al., 1954; Фуйимото и Вей — Y. M. Tujimoto a. Way, 1954).

Толерантные собаки, т. е. животные, приученные к морфину, выделяют только около 50% введенной дозы, причем около 30% этого количества выделяется в связанном виде. На этом основании можно думать, что организм привычных животных обладает способностью разрушать морфин в значительно большем количестве, чем непривычных. Эти данные указывают на некоторое различие обмена у привычных и непривычных животных, но сущности пристрастия и привыкания к морфину не объясняют. Это заключение гармонирует с точкой зрения Фауста (Faust, 1905).

Другим путем выделения морфина из организма является желудочно-кишечный тракт.

По данным Мейера и Готлиба (1940), морфин может выделяться со слюной. Наряду с этим он выделяется через слизистую в просвет желудка, оттуда переходит в кишечник, а затем вместе с калом удаляется наружу (Лансберг — E. Lansberg, 1880; Донат — J. Donath, 1886; Таубер — E. Tauber, 1890).

Выделение морфина в желудке начинается уже спустя 2—3 минуты после его впрыскивания под кожу и продолжается в течение 30 минут, затем наступает ослабление этого процесса. Количество морфина, выделяемого в желудок, составляет примерно половину его дозы, введенной под кожу; к исходу 60 минут, выделение морфина прекращается (Гитциг и Альт — E. Hitzig u. Alt, 1884).

Такого же мнения придерживается и Д. Марме (1883), Эллингер и Зигер — (Ph. Ellinger u. H. Seeger, 1933) и др.

В связи с этим следует указать, что науза и позыв на рвоту после подкожного введения морфина совпадают во времени с началом выделения его в желудок. Промыванием желудка эти явления можно предупредить и устранить, если они начали уже проявляться. При введении собакам больших доз морфина симптомы отравления бывают выраженными в меньшей степени, если применить повторное промывание желудка.

В. Жак (V. Jaccues, 1880) описывает случай, когда 60-летний больной в течение 5 лет ежедневно принимал 1,3 г морфина в растворе и, кроме того, через день впрыскивал себе 2,0 г под кожу. Неоднократный анализ мочи был отрицательным, тогда как в каловых массах морфин содержался в больших количествах.

Впрочем, Машка (Maschka, 1860) не мог обнаружить морфин в желудочно-кишечном тракте ребенка, отравленного этим ядом. Связано ли это с возрастными особенностями или с другими обстоятельствами, сказать трудно.

Количество выделяемого морфина в желудочно-кишечном тракте зависит также и от функционального состояния последнего. В этом плане интересные данные приводит Крудден (Mc. Crudden, 1910), который показал, что при местном воздействии

алкоголей или декоктов, содержащих сапонины, количество выделяемого в желудок морфина увеличивается.

Практически важен вопрос о возможности выделения морфина, введенного под кожу, с молоком кормящих матерей. Наблюдения показали, что после введения кормилицам средних и максимальных терапевтических доз морфина какие-либо признаки интоксикации у детей отсутствовали. Так, например, кормилицам на протяжении дня давали по 0,03—0,06 г морфина. При этих условиях дети вели себя нормально (Фелинг — Fehling, 1884). При химическом исследовании молока этих женщин морфин также не был найден (Пинзани — Pinzani, 1880).

По наблюдениям других авторов, морфин выделяется с молоком кормящих матерей, но, по-видимому, в таких количествах, которые безвредны для младенцев (Фубини — Fubini, 1890; Фубини и Карту — Fubini a. Cartu, 1891; Фюрст — Fürst, 1891).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что морфин нестойкий препарат и в условиях организма довольно быстро разрушается или превращается в другие соединения. Причем этот процесс инактивации морфина в разных органах и тканях у разных животных и человека протекает неодинаково и с различной скоростью.

Бол
частно
тия ж
форма
благо
ных р
Нуж
ский м
эволю
ной си
живот
будет
низши
личать
ком. П
что пр
в час
древни
т. е. с
ление
не устр
ощущен
спектр
у челов
При
зиологи
щений
их с к
нервной
интегра
«первун
Вопро
ских и
еще не
Л. А
полагае
вид чув
перифер
борами.

VII

МОРФИН И БОЛЬ

Боль как сигнал грозящей организму опасности является частной формой ощущения и в зависимости от уровня развития животного приобретает различную окраску. У человека эта форма ощущения носит чрезвычайно разнообразный характер благодаря присущей ему способности тонкого анализа различных раздражений, поступающих в кору головного мозга.

Нужно полагать, что материальный субстрат, физиологический механизм и субъективное переживание боли в процессе эволюции животных менялись по мере совершенствования нервной системы. Соответственно этому характер болевой реакции животных с ганглиозным типом строения нервной системы будет существенным образом отличаться от болевой реакции низших позвоночных так же, как реакция последних будет отличаться от переживания боли высшими животными и человеком. При этом следует сказать, что было бы ошибкой думать, что при появлении новых отделов центральной нервной системы, в частности больших полушарий головного мозга, более древние образования утратили присущую им сигнальную роль, т. е. способность реагировать на болевые раздражения. Появление новых образований в рефлекторном аппарате организма не устраняет, не заменяет более древних приборов болевых ощущений, а только дополняет и усложняет их, что расширяет спектр болевых ощущений и переживаний, как это происходит у человека.

При таком историческом подходе к оценке структуры и физиологических свойств материального субстрата болевых ощущений у высших животных и человека мы не можем связывать их с каким-либо одним центром или отделом центральной нервной системы, но должны рассматривать их, как результат интегративной, «симфонической» реакции организма, в которой «первую скрипку» будет играть кора головного мозга.

Вопрос о природе и структурных особенностях периферических и центральных проводников болевых ощущений до конца еще не изучен.

Л. А. Орбели (1938), в соответствии с теорией М. Фрея, полагает, что боль нужно рассматривать, как самостоятельный вид чувствительности со своими специальными рецепторами на периферии, со своими проводниками и центральными приборами.

Аналогичной точки зрения придерживаются А. М. Гринштейн (1927), З. И. Гейманович (1934), И. Я. Раздольская (1952), Г. А. Рихтер (1938), Гранит (R. Granit, 1955) и др.

В противоположность этому, И. Мюллер, Гольдшейдер и др. полагают, что материальной основой различных видов чувствительности являются одни и те же нервные проводники, и что характер ощущения зависит от силы раздражения.

При историческом подходе к пониманию известных в настоящее время видов рецепции, рецепторы и проводники болевой чувствительности нужно рассматривать как результат дифференциации первичных примитивных рецепторов. Рецепторы и пути, чаще подвергавшиеся ноцицептивному, вредным раздражениям, стали болевыми рецепторами, другие приобрели характер рецепторов тактильного ощущения. Однако при известных условиях они также могут давать своеобразное ощущение, близкое к боли. Эта точка зрения имеет серьезное экспериментальное обоснование (П. О. Макаров, 1946).

Импульсы, возникающие в болевых рецепторах, передаются по специальным чувствительным проводникам в различные отделы центральной нервной системы, где, согласно И. П. Павлову, располагаются «центральные концы анализаторов». При этом в результате раздражения болевых рецепторов, расположенных на поверхности кожи, возникает так называемая «соматическая боль». Она характеризуется меньшим вовлечением общей эмоциональной сферы, локальностью проявления и относительно быстрым исчезновением после устранения болезнетворного фактора. Возникновение соматических болей наблюдается при нанесении любого повреждения — ранения, ожога, укола и т. п. в области локализации рецепторов.

Нервные проводники, передающие импульсы от болевых рецепторов кожи, достигая спинного мозга, вступают в состав, главным образом восходящих переднебоковых пучков с тем, чтобы вместе с другими чувствительными проводниками направиться в область зрительных бугров — узловую станцию болевой и других видов чувствительности.

Что касается второго вида, т. е. «висцеральных» болей, то они возникают вследствие раздражения проприорецепторов мышц (Хэрст, 1911; Лаврентьев, 1948) при некоторых видах вмешательств на внутренних органах. Последние (сердце, кишечник и т. д.), как известно, не реагируют на укол, разрез, давление или прижигание (Ленандер), но дают очень сильные ощущения боли при спазмах, растяжении (В. М. Широкая, 1951; В. М. Хаятин, 1952) или ишемии (И. Н. Ищенко, Мюллер).

Висцеральные боли отличаются значительной силой, распространенностью, инертностью, легким вовлечением вегетативных реакций. Они интенсивны, жгучи, постоянны, аффективно окра-

шены. Л. А. Орбели (1934) рассматривает болевую реакцию при раздражении внутренних органов, как аксон-рефлекс.

Болевые импульсы со стороны внутренних органов направляются к центрам спинного мозга по волокнам, входящим, по видимому, в состав чревных нервов (С. С. Серебренников, П. Е. Эльгарт, Ф. М. Цукрова, 1955).

Как показывают данные Эйдар, Джемани и Унгевинтер (1952), быстрые висцеральные импульсы проходят через ипсилатеральные задние пучки *f. gracilis* (22—26 мсек), медленные (6—10 мсек) — восходят по латеральному спинноталамическому тракту.

В подкорковой области центрами болевой чувствительности являются, как полагают некоторые исследователи, элементы ретикулярной формации и другие чувствительные ядра таламуса (Френч, Верзеано, Мэгоун — J. French, M. Verzeano, H. Magoun, 1953; А. Ардуини и М. Ардуини — A. Arduini a. M. G. Arduini, 1954; Каген — Cahen, 1955; Мэссон — Masson, 1956; Кил, 1957 и др.).

Имеются указания, что проводники болевой чувствительности и другие волокна висцеральной нервной системы заканчиваются в ядрах таламуса. Здесь происходит переключение импульсов с афферентных путей на эфферентные и, таким образом, осуществляется автоматическая деятельность внутренних органов без участия сознания. В случае крайнего возбуждения центров гипоталамуса импульсы могут иррадиировать в различные участки зрительного бугра, в частности, в эссенциальные ядра таламуса, где происходит формирование болевой реакции как в отношении чувствительной окраски, так и физиологического эквивалента — двигательных и секреторных явлений (С. В. Андреев, 1937; О. Чулкова, 1938; И. Л. Цихмес, 1951; Д. П. Чухриенко, 1955; Е. Т. Зленко, 1955, и др.).

Следует сказать, что под влиянием болевых раздражений изменяются реактивные свойства приборов центральной и периферической нервной системы, а также регуляция соматических и вегетативных функций организма.

Со стороны вегетативных функций отмечаются, в частности, сдвиги функции мочеотделения (А. И. Карпинский, 1906; Д. Коу, 1914; В. Л. Балакшина, 1936; Л. А. Орбели, 1938, и др.), пищеварительного аппарата (И. П. Павлов, 1877; С. М. Дионесов, 1936, 1948, 1949; О. Чулкова, 1938, и др.), эндокринных желез (В. Кэннон, 1936; Л. А. Орбели, 1938, и др.), системы кровообращения (И. Р. Бахромеев и Л. Н. Соколов, 1939; Д. Я. Глезер, 1948; А. П. Павуле, 1949, и др.).

Зрительные бугры в свою очередь связаны чувствительными проводниками с другими отделами больших полушарий, в частности, с центрами коры головного мозга, т. е. высшей сферой анализа и синтеза.

Имеются указания на то, что в коре головного мозга болевые ощущения проецируются в затылочном отделе, где располагается задняя центральная извилина. Раздражение этой зоны у кошки вызывает крик, мяуканье, движение хвоста, выпускание когтей, повышение кровяного давления, сердцебиение, одышку и т. д. (Н. И. Дзидзишвили, 1947). Правда, это положение спорно и требует дополнительного обоснования. Можно думать, что в формировании болевых ощущений принимают участие и другие зоны коры (Чэпмэн, Роуз и Соломон — W. Chapman, A. Rose and H. Solomon, 1948).

Такова общая схема проводящих путей болевых ощущений. Не менее важна функциональная характеристика проводников болевой чувствительности. Данные сравнительной физиологии свидетельствуют о том, что болевые рецепторы, проводники и центры болевой чувствительности, как относительно древние приборы нервной системы более инертны по сравнению с проводниками и центрами других видов чувствительности (П. О. Макаров, 1946).

При нанесении раздражения на кожу период начальной суммации для болевых рецепторов достигает одной миллисекунды (*мсек*), а для тактильных стимулов — 0,7 *мсек*. За этим следует период отсутствия суммации. Для болевых раздражений этот интервал составляет от 1 до 2,9 *мсек*, а для тактильных стимулов — 0,7—2 *мсек*. Далее следует третий период вторичной суммации. Для болевых раздражений он достигает 200 *мсек*, а для тактильных стимулов — 55 *мсек*.

Наблюдения П. О. Макарова полностью гармонируют с данными английского физиолога Эдриана.

Эдриан, пользуясь методом электроосциллографии, установил, что при раздражении периферических рецепторов в местах раздражения возникает ряд ритмических разрядов, которые находят свое отражение в деятельности центральных приборов нервной системы. При этом оказалось, что существуют рецепторы с быстро затухающей ритмикой импульсов и более инертные приборы, которые при большей продолжительности раздражения долго не ослабляют своей ритмической деятельности.

Приведенные факты свидетельствуют о низкой лабильности болевых анализаторов. На этом основании можно полагать, что при длительном раздражении болевых рецепторов возникающее в них возбуждение будет затягиваться во времени, придавая реакции в целом черты парабноза. В пользу такой концепции свидетельствуют:

1. Боль, как и парабнотическая реакция вообще, может быть вызвана сильным и длительным раздражением.

2. Боль, как и парабнотическая реакция, развивается относительно медленно по сравнению с динамическим распространением возбуждения.

3. После прекращения действия болевого фактора боль проходит так же медленно, как и парабиоз.

4. Состояние парабиоза характеризуется резким падением лабильности, в основе чего лежит удлинение рефрактерности. Болевая реакция также имеет относительно большую рефрактерность по сравнению с другими видами рецепции, что является признаком малой лабильности.

5. Парабиотический очаг вызывает функциональное изменение в сопряженных с ним возбудимых образованиях, что характерно также и для болевого раздражения.

6. Среди раздражителей есть такие, которые особенно отчетливо проявляют себя как парабиотики. Они же известны и как факторы, быстро и легко вызывающие боль. Это — ионы калия, тепло, катод электрического тока и др.

7. Болевое возбуждение возникает при сочетании высокой частоты раздражений с суммацией импульсов, проводимых по медленным путям. Если центральные приборы будут отвечать на раздражение тонической реакцией, психологически это будет находить свое выражение в ощущении боли. Тоническая реакция центров будет возникать каждый раз, когда в результате перераздражения будет наступать снижение их лабильности.

8. Парабиотический участок характеризуется стойкой электроотрицательностью, что наблюдается и при болевой реакции.

9. Парабиоз, как и боль, можно устранить с помощью анэлектрона (М. И. Виноградов; Д. С. Воронцов, 1924; Л. Л. Васильев, 1925; П. О. Макаров, 1946).

На основании приведенных данных боль можно рассматривать как слитно-тоническую реакцию болевых анализаторов, близкую по своему характеру к парабиозу Н. Е. Введенского.

Боль при любых частотах раздражения остается непрерывной, стойкой. Этот характер она сохраняет и при усилении раздражения. Болевые рецепторы не обнаруживают способности к адаптации по отношению к раздражителю. При длительном раздражении переживание боли усиливается все больше и больше даже при пороговых и околопороговых раздражениях.

Влияние болевых раздражений на организм осуществляется в порядке бинарной дискретной и индискретной слитно-тонической сигнализации, а также гуморальным путем (адреналин, питуитрин, калий — В. Кеннон, 1927; К. Быков, 1928; Л. А. Орбели, 1934; П. О. Макаров, 1946; И. П. Разенков). Такое представление о материальном субстрате и физиологии болевых реакций дает возможность подойти к пониманию сложного механизма формирования болевых ощущений с учетом их характера, степени и места проявления.

Эдриан (1931), Базет, Зоттерман (Zotterman, 1939), Анохин (1949) и др., признают, что начальную окраску болевые

ощущения приобретают уже на периферии в момент возбуждения болевых рецепторов. Однако более важную роль в этом отношении играют, по-видимому, центры промежуточного мозга и коры больших полушарий головного мозга.

Связь болевых ощущений с изменением функционального состояния центров промежуточного мозга подтверждается и наблюдениями в условиях эксперимента. Эйтховен и Крейдль, а также Карплюс и др. указывали, например, что нанесение животному раздражения в области зрительных бугров всегда сопровождается комплексом явлений, характеризующих болевую реакцию. Карплюс и Крейдль при раздражении определенных участков мозга подбугровой области отмечали колебания электрического потенциала в симпатическом нерве на шее у собак.

Весьма интересны опыты М. Панкратова (1934), показавшие, что удаление у животных больших полушарий не снимает болевой чувствительности. Это подтверждается также и другими опытами в лаборатории Л. Орбели (С. Серебренников, 1932; А. Данилов, 1934; Д. Гзгян и Л. Орбели, 1938).

Болевые импульсы, получающие известную окраску в области зрительных бугров, естественно, находят свое отражение и в коре головного мозга, где они у человека, так сказать, осознаются. Понятие о корковом представителе боли в настоящее время принимается большинством ученых. Действительно, болевое ощущение как психофизиологическая реакция окончательно формируется с участием коры головного мозга. На это указывают работы сотрудников школы И. П. Павлова (М. Н. Ерофеева, 1912, 1913, 1921; Л. Н. Васильев, 1925; В. В. Савич, 1913; М. К. Петрова, 1914; Н. А. Подкопасев, 1932), а в последующем и других авторов (М. М. Слуцкая, 1928; К. С. Абуладзе, 1938; Э. В. Маруханян, 1952; М. Е. Варга, 1953; Е. Т. Зленко, 1954).

При оценке характера, силы и места болевых ощущений необходимо учитывать взаимосвязь и взаимодействие между корой и центрами подкорковой области, а также функциональное соотношение между приборами болевой и других видов чувствительности.

Интересную попытку подойти к освещению этой стороны проблемы боли сделал в свое время Г. Гед, который делит болевую чувствительность на два вида: «протопатическую» — древнюю и «эпикритическую» — новую. Протопатическую боль он связывает с деятельностью зрительных бугров, в частности, с медиальным ядром — *nucleus essentialis*. Здесь формируется непосредственное чувство неприятного и элементарное, грубое чувство боли, без тонкого различия качества болевого раздражителя (укол, ожог, царапание) и места приложения его действия.

Эпикритическая болевая чувствительность связывается им с деятельностью коры больших полушарий. Благодаря участию коры животное и человек способны различать характер, силу и место нанесения болевого раздражения.

Наблюдения Г. Геда показали, что при изоляции зрительных бугров от коры головного мозга исчезает только эпикритическая чувствительность, а протопатическая, наоборот, даже усиливается.

Наблюдения Г. Геда подтверждаются рядом клинических и экспериментальных исследований (А. А. Волохов, 1928; М. И. Аствацатуров, 1934; М. А. Панкратов, 1934; Л. А. Орбели, 1934, 1946, и др.).

Таким образом, согласно наблюдениям Г. Геда, Л. Орбели и других, локализация болевых ощущений и степень их проявления в конечном счете определяется функциональным состоянием коры головного мозга и характером взаимоотношений между приборами болевой и других видов чувствительности.

Спорен и труден для разрешения вопрос о соотношении между физиологическим механизмом и субъективным переживанием чувства боли как синтетической реакции. Наблюдения показывают, что ослабление коры усиливает болевые ощущения и, наоборот, повышение ее функциональной подвижности сопровождается повышением тормозной функции и порога болевой чувствительности (С. Д. Каминский, 1949; Г. А. Чуданова, 1955, и др.).

Такое представление о материальном субстрате и физиологии болевых ощущений дает возможность по-новому подойти к постановке проблемы обезболивания в отличие от механистических взглядов, еще наблюдаемых в этой области.

Необычайная сложность физиологического механизма болевых ощущений, а также механизма влияния морфина на рефлекторную деятельность центральной нервной системы делает понятной те трудности, которые встречает на своем пути исследователь, когда речь идет о трактовке механизма болеутоляющего действия морфина.

Концепция П. О. Макарова о природе боли как слитно-тонической или парабитической реакции специальных центров, нам кажется, может служить рациональной основой для построения, по крайней мере, гипотетических представлений о болеутоляющем действии морфина.

При синтетическом подходе к пониманию механизма болевых реакций болевые импульсы можно задержать и погасить либо на подступах к коре в центрах первичной болевой реакции с помощью аналгетиков и наркотиков, либо в самой коре с помощью стимуляторов, повышающих ее функциональную дееспособность, либо, наконец, при комбинированном воздействии

тех и других на обе эти сферы, что практически делается не-редко.

Влияние морфина на болевую реакцию у животных изуча-лось с использованием самых разнообразных методов: сдавли-ванием или нагреванием хвоста у мышей и крыс (Гаффнер — F. Haffner, 1929; Молитор и Ятвен — Jatven, Molitor, 1937), ущемлением анальной слизистой и основания хвоста (Гесс — Hess, 1936), определением выносливости к температурному фак-тору — «пляска» мышей на нагреваемой тарелке (Вольт и Мак Дональд — Wolte a. Mac Donald, 1944), прижиганием кожи электрокаутером, покалыванием иглами или воздействием теп-лового луча (Амслер — C. Amsler, 1921; Гильдебрандт — F. Hildebrandt, 1934), пропусканием тока через дно специальных клеток (Сиваджан — J. Sivadjian, 1936).

При опытах на кроликах пользуются методом сдавливания хвоста (Шоен — B. Shoen, 1929), уха (Сильвер — S. Silver, 1930); у собак применяют покалывание, сдавление и прижи-гание кожи (С. Амслер, 1921), раздражение седалищного нерва фарадическим током с учетом реакции зрачка (С. Амслер, 1924), раздражение зубной пульпы (Колл и Рефферт — W. Koll a. Reffert, 1938), лучевое раздражение кожи спины с учетом кожно-мышечного подергивания (Эндрюс и Воркман — H. Z. Andrews a. Workman, 1941); у кошек — раздражение центрального отрезка малоберцового нерва (Блюм — N. Blu-me, 1927), сдавливание хвоста (Эдди — N. B. Eddy, 1932; Слау-тер и Мансел — Slaughter a. Munsell, 1939, 1940) и др.; у обе-зьян — электрическое раздражение и укол с учетом болевой (дыхательной) реакции; наконец, у человека — раздражение зубной пульпы (Гейнрот — H. Heinroth, 1926), покалывание волосками Фрея (Грюнтгаль и Гефер — Grunthal a. Hoefel, 1929; Сиверс и Пфейфер — M. H. Seevers a. C. C. Pfeifer, 1935, 1936), облучение сильным источником света (Вольф, Харди и Гудел — Wolff, Hardy a. Goodell, 1939, 1942) и др.

Обезболивающее действие морфина настолько постоянно, что он заслуженно считается фармакологическим эталоном при сравнительной оценке эффективности других аналгетиков (Дентон и Бичер — Denton a. Beecher, 1949; Бичер, Китс и Мо-стеллер — Beecher, Keats a. F. C. Mosteller, 1950).

При анализе фактов, имеющих отношение к механизму аналь-гезирующего действия морфина, нам кажется целесообразным систематизировать их в определенном порядке, учитывая, что болевые ощущения зарождаются на периферии в рецепторах с последующей трансформацией их в различных отделах цент-ральной нервной системы.

Специальные исследования показали, что при подкожном введении морфина он оказывает на болевые рецепторы очень слабое анестезирующее действие (Махт, Джонсон, Боллингер—

Macht, Johnson, Bollinger, 1916; Ройд — Rhode, 1921; Чен — K. K. Chen, 1948; Эверет — F. G. Everett, 1948). Реакция болевых центров спинного мозга на действие морфина выражена в большей степени и проявляется наиболее отчетливо со стороны вставочных нейронов (Брук — С. М. Brooks, 1947). Моносинаптические рефлексy при этом не изменяются (В. П. Лебедев, 1961, и др.), а полисинаптические резко угнетаются (Виклер — A. Wikler, 1944, и др.).

При действии морфина на спинной мозг можно наблюдать увеличение хронаксии, снижение реобазы и уменьшение аккомодации. При этом оказалось, что эти изменения проявляются более резко со стороны клеточных элементов задних рогов, т. е. премоторной зоны. В двигательных элементах передних рогов они выражены слабо (Н. А. Круглов, 1955, 1957; А. В. Вальдман, 1957; Е. Т. Зленко, 1961).

К сказанному следует добавить, что вегетативные ганглии брюшной цепочки, как показали опыты на кошках, при прочих равных условиях, еще менее чувствительны к морфину, чем центры передних рогов спинного мозга (Фуджита, Васугура и Огиу — S. Fudjita, M. Vasuhara a. K. Ohiu, 1953).

Опыты с перерезками спинного мозга на различных уровнях показали, что угнетение спинальных рефлексов в определенной степени зависит от прямого действия препарата на спинной мозг (А. Я. Данилевский, 1867; Виклер и Франк — A. Wikler, Frank, 1948; Гойд, Сиверс, Пурсел и Ирвин — R. W. Houde, M. H. Seever, F. Purcele a. Irwin, 1949; Гойд и Виклер — R. W. Houde a. A. Wikler, — цитиров. по Виклеру, 1950).

При этом необходимо отметить, что для полного подавления рефлексов спинного мозга «спинальным» животным необходимо вводить значительно большие дозы морфина, чем интактным. На этом основании можно думать, что угнетение болевых реакций в центрах спинного мозга носит сложный характер. С одной стороны, оно является результатом непосредственного действия морфина на спинной мозг, а с другой — следствием изменений субординационных взаимоотношений по типу сеченовского торможения в связи с действием морфина на центры головного мозга.

Таким образом, начальной ступенью в обезболивающем действии морфина являются изменения функционального состояния чувствительных центров спинного мозга. Однако в пределах терапевтической широты действие морфина на центры спинного мозга только частично смягчается сила болевых раздражений. В механизме болеутоляющего действия морфина более важное значение имеют, по-видимому, изменения функционального состояния элементов, входящих в состав ретикулярной формации мозгового ствола и других центров подкор-

ковой области (Гирндт — О. Girndt, 1936; Гирндт и Лемпк — О. Girndt, H. Lempk, 1937).

Массерман (J. H. Masserman, 1939) показал, что при введении морфина в брюшную полость (60 мг) ослабляется реакция мнимого бешенства, вызванная прямым раздражением гипоталамуса. При локальном введении морфина в область гипоталамуса реакция мнимого бешенства уменьшается.

Действие морфина на центры зрительных бугров изучал В. В. Закусов (1943), который показал, что морфин снижает суммационную способность центров подкорковой области. С этими наблюдениями согласуются опыты Виклера (A. Wikler, 1944, 1945, 1948), показавшие, что подкожное введение небольших доз морфина значительно ослабляет моторно-скелетный компонент бурной картины «мнимого бешенства» собак и кошек, лишенных коры головного мозга.

У гипоталамических животных депрессивное действие морфина на мнимое бешенство выражено слабее.

По данным Мацумура, Янаи, Огио (1955), разрушение определенных участков ретикулярной формации мозгового ствола уменьшает тормозящее влияние морфина на спинномозговые центры. По наблюдениям А. В. Вальдмана (1961), реакция ретикулярной формации на действие морфина зависит от дозы. Малые дозы морфина (2—3 мг/кг) стимулируют, а большие (5—6 мг/кг) подавляют реакцию на болевые, световые и звуковые раздражения.

Г. А. Большакова (1961), пользуясь методикой В. В. Закусова, установила, что анальгезирующее действие морфина у белых мышей и кроликов, подвергавшихся облучению рентгеновыми лучами (300 и 800 г), ослабляется.

Действие морфина на центры подкорковой области, по-видимому, подчиняется общему закону, установленному Н. Е. Введенским. Н. Е. Введенский установил, что морфин, как и другие препараты, вызывает двухфазную реакцию с той только разницей, что в одних случаях фаза возбуждения выражена более отчетливо, а в других — она проявляется слабее и может даже не улавливаться. Именно это обстоятельство может дать повод к ошибочному заключению об однофазном действии морфина на центры. Так, например, Хемингуей (A. Hemingway, 1938) считает, что одышка, дрожь, кратковременное повышение температуры после введения морфина могут быть связаны с возбуждением гипоталамуса.

На основании этих фактов можно думать, что анальгезирующее действие морфина на центры таламуса в первой фазе зависит от его способности препятствовать или уменьшать формирование очагов застойного возбуждения, характерного для болевой реакции, а во второй фазе оно связано с переходом

чувствительных элементов этой области в состояние катодической депрессии. В пользу такого представления свидетельствуют, в частности, наблюдения Г. В. Ковалева (1958), который показал, что шумовые и звуковые раздражения (чистый тон 2000 колебаний в 1 сек.) как парабиотики снижают болеутоляющее действие морфина.

В литературе имеются указания на то, что действие морфина на чувствительные центры таламуса, как сферу примитивных ощущений и эмоций, является как бы завершающим этапом в механизме болеутоляющего эффекта. Однако такая точка зрения не подтверждается другими фактами, которые показывают, что в механизме болеутоляющего действия морфина ведущую роль играет, по-видимому, изменение функционального состояния коры головного мозга и в первую очередь высоколабильных центров передней зоны. Так, например, старые наблюдения Амслера показывают, что после удаления коры головного мозга те дозы морфина, которые у интактных животных подавляют болевые реакции, у животных, лишенных коры головного мозга, неэффективны, т. е. не устраняют боль.

Морфин и его аналоги при действии на человека подавляют сначала сознательное переживание боли, а в более сильных концентрациях и ответы на рефлекторные стимулы. Таким образом, высшая сфера анализа и синтеза, эпикритическая система восприятия чувств может быть функционально отдалена от других физиологических функций организма ввиду ее специфической чувствительности к морфину и его аналогам. Эту сферу, материальной основой которой является кора головного мозга, в соответствии с учением И. П. Павлова, Шауман рассматривает, как «защитную систему» (О. Schaumann, 1954).

Дозы анальгетиков, которые подавляют неприятные чувства, связанные с функцией защитной системы, не влияют на восприятие прикосновения, вкуса, зрения и слуха. В этом отношении анальгетики типа морфина противоположны наркотикам.

Вопрос о характере функциональных изменений в коре головного мозга и их значении в механизме болеутоляющего действия еще не вполне ясен. Так, например, М. П. Николаев, А. И. Смирнов, Мейер и Готлиб и др. полагают, что, действуя на кору, морфин угнетает болевые центры. Однако вопрос о болевых центрах в коре головного мозга проблематичен, так как действие морфина носит, по-видимому, более диффузный характер.

В противоположность этому Амслер (С. Amsler, 1921), Сильвер (S. Silver, 1930) и др. полагают, что болеутоляющее действие морфина связано с его способностью повышать функцио-

нальную дееспособность коры мозга и тем самым снимать болевую реакцию со стороны подкорковых центров промежуточного мозга.

Говоря о подавлении боли, необходимо учитывать изменение функционального состояния всей системы больших полушарий головного мозга, где формируется боль как физиологическая реакция и как субъективное страдание. Следует сказать, что физиологические сдвиги, характеризующие болевую реакцию, и субъективное переживание боли, могут не совпадать. Так, например, при подавлении физиологических проявлений болевой реакции субъективное переживание боли может сохраняться и, наоборот, при отсутствии субъективных переживаний боли, могут иметь место псевдоболевые реакции. Известно, например, что под влиянием алкоголя болевой порог может повышаться на 45%, но при усилении тока человек ясно ощущает боль (Вольф, Харди, Гуудел — Walf, A. Hardy, Goodell, 1942). Могут быть случаи, когда после введения морфина больной утверждает, что он не чувствует боли, между тем болевой порог, судя по физиологическим компонентам болевой реакции, изменяется мало. При этих условиях больной может заявить: «Я чувствую боль, но не считаю нужным обращать на нее внимания» (Селтер — W. Salter, 1952). Почему вдруг больной приобретает способность игнорировать до тех пор нестерпимую боль? Это объясняется, по-видимому, тем, что болевое раздражение, сохраняя сигнальное значение, не может в то же время вызывать очаги застойного возбуждения в центрах коры головного мозга.

Следует предположить, что подобная метаморфоза вызвана повышением лабильности коры и отчасти подкорки, вследствие чего болевое раздражение утратило свой парабиотизирующий характер. Повышение лабильности в центрах коры и подкорки при всасывании небольших количеств морфина — уже достаточно проверенный факт (В. М. Виноградов, П. К. Дьяченко и А. Н. Разумеев, 1961; А. В. Вальдман, 1961, Л. Н. Синицын, 1961, 1962 и др.).

Чин и Домино (Y. N. Chin a. E. F. Domino, 1961) также пытались подойти к пониманию функциональных сдвигов в больших полушариях головного мозга во время морфийной аналгезии. Опыты проводились на собаках, у которых болевая реакция вызывалась раздражением зубной пульпы с учетом электрических ответов в различных отделах головного мозга до и после введения морфина. Раздражение зубной пульпы как источник соматической боли многими рассматривается, как относительно универсальная система боли (Брукгарт и др. — Y. M. Brookhart, 1953; Кер и др. — D. Y. B. Keer et al., 1955; Хауген и Мильзек — F. P. Haugen, R. Melzack, 1957; Мильзак и Хауген — R. Melzack a. F. P. Haugen, 1957). Любой по своей

природе и достаточно сильный стимул, приложенный к пульпе, ощущается как боль (Стюарт — D. Stewart, 1927; Брашер — A. D. Brashear, 1936; Орбен — B. Y. Orban, 1957). Известно, что морфин влияет на эту систему как у людей, так и у животных (Хейнруз — H. Heinroth, 1926; Колл и Рифферт, 1938; Гетци — F. R. Goetzi, 1943; Виклер — A. Wikler, 1950; Ли и Пфейфер — A. E. Lu a. C. Pfeiffer, 1951; Бореус и Сендберг — L. O. Boreus a. F. Sandberg, 1955).

Морфин вводился в количестве 2—10 мг/кг внутривенно медленно. Наблюдения показали, что при раздражении зубной пульпы потенциал появляется через 7 мсек и считался первичным ответом со стороны специфического пути. Для проверки специфичности реакции животным вводился налорфин (1—2,5 мг/кг) в период наибольшего действия морфина. Потенциалы регистрировались в контралатеральной венечной извилине и в стволе мозга, в контралатеральном вентральном задне-медиальном ядре и медиальной петле. При этом оказалось, что морфин в общем не снижал амплитуду и быстроту ответов этой системы. Влияние морфина на вторичные ответы оказалось более сложным. Потенциалы, возникавшие в полях, окружающих серое вещество некоторых ядер промежуточного мозга — центральное медиальное ядро, дорзальное медиальное ядро, заднее латеральное ядро, ядро вблизи фасцикулярной области и в ретикулярной формации продолговатого мозга, — при раздражении зуба возрастали.

Первичные ответы коры головного мозга при раздражении седалищного нерва под влиянием морфина существенно не менялись. При электрическом раздражении различных областей таламуса на фоне морфина (0,2—2 мг/кг) наблюдалось определенное увеличение электрических ответов. Налорфин (0,25—2 мг/кг) частично снижал это действие. Полученные авторами интересные факты свидетельствуют о том, что морфин в фазе аналгезии не угнетает, а повышает функциональную дееспособность коры головного мозга и подкорковых центров. Таким образом, если основой болевой реакции является возникновение застойных или парабнотических очагов возбуждения в различных отделах центральной нервной системы, то морфин как аналгетик вызывает сдвиги противоположного характера. Это подтверждается и тем, что начальная фаза действия морфина, находящая свое выражение в эйфории и эмоциональном облегчении, соответствует наиболее четкому аналгетическому эффекту (Сиверс и Пфейфер — M. H. Seevers a. C. C. Pfeiffer, 1935, 1936; Исбел — Isbell, Виклер — A. Wikler, 1950).

Есть данные, говорящие о том, что торможение болевой чувствительности при морфине связано с изменением функционального состояния именно в лобных долях и трактуется как про-

явление функционального разрыва между центрами первичных эмоций, где формируется ощущение, и центрами коры головного мозга. В этой фазе аналгезия сочетается с эйфорией (Виклер, 1941). В механизме болеутоляющего действия морфина большую роль играют, по-видимому, и гуморальные факторы, выступающие по отношению к центральной нервной системе как ее анализаторы. Это касается, в частности, адреналина. Опыты Андреева и Степпун (S. Andrejew, O. Steppun, 1937) показали, что болевое раздражение вызывает у животных адреналинемию, которую можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции организма (Еллиот — T. R. Elliot, 1912; Фогт — M. Vogt, 1944; Эммилини и Стремблед — N. Emmelin a. R. Stromblad, 1951; Эванс, Насмит и Стюарт — A. G. Evans, P. A. Nasmyth a. H. C. Stewart, 1952). С другой стороны, известно, что введение в кровь адреналина вызывает у собак увеличение секреции гормонов коры надпочечных желез, которые также хорошо известны как лабильзаторы нервной системы.

При переходе первой фазы облегчения в наркотическую фазу физиологический механизм болеутоляющего действия морфина будет несколько иным. При этих условиях малолабильные центры подкорковой области из состояния возбуждения переходят в состояние катодической депрессии, в то время, как высоколабильные центры, особенно двигательной зоны коры головного мозга, по-прежнему будут оставаться в состоянии анодического возбуждения.

Такое представление гармонирует с наблюдениями Гитцига (1873), В. В. Закусова (1946), а также с данными, которые показали, что во время морфийного сна кора не только не угнетена, но обнаруживает даже признаки повышенной лабильности. Интересно отметить, что комбинация морфина с другими препаратами, угнетающими центры мозгового ствола, как например, с редергамом и другими, может усиливать его аналгезирующее действие (Ю. П. Ведерников, 1961).

Анализ данных, приведенных нами в этой главе, убеждает в том, что боль представляет собой сложную интергративную реакцию организма, в которую вовлекается не только центральная нервная система, но и другие физиологические системы организма. Так же сложен, по-видимому, и механизм болеутоляющего действия морфина. И, быть может, Шауман (O. Schaumann, 1956) в какой-то мере прав, говоря, что попытки свести механизм болеутоляющего действия морфина только к изменениям функционального состояния центральной нервной системы, без учета его влияния, обозначаемого как побочное действие, на другие физиологические системы, вряд ли могут быть оправданы. Такое разграничение сложной реакции организма на действие морфина автор считает искусственным. При

этом он ссылается на капитальную монографию Кругера, Эдди и Самволта (1941), в которой из 800 страниц текста вопросу о механизме болеутоляющего действия морфина, как таковому, посвящено только 9 страниц. Из 9000 источников, использованных авторами при характеристике фармакологических свойств морфина, только 30 посвящены анализу роли центральной нервной системы в механизме морфийной аналгезии. Новые перспективы и пути в изучении этой проблемы открываются в связи с введением в науку новых синтетических методов исследования.

VIII

МОРФИН И ШОК

Морфин как средство профилактики и терапии шоковых состояний в условиях лаборатории и в практической медицине используется на протяжении многих десятков лет. Однако применение его с этой целью носит, по существу, эмпирический характер.

Для понимания благотворного влияния морфина как противошокового средства, естественно, необходимо сопоставить патогенез шоковых реакций и механизм действия морфина на центральную нервную систему. Следует сказать, что многие принципиальные вопросы патогенеза шоковых реакций и механизма действия морфина на центральную нервную систему остаются неясными и спорными.

В настоящее время большинство клиницистов и патологов признает, что в патогенезе травматического шока, как и других шоковых реакций, представляющих собою общее потрясение организма, ведущую роль играет нарушение деятельности центральной нервной системы (Н. Н. Бурденко, 1933, 1938, 1943; Г. Ланг, 1942; Ю. М. Лазовский и П. Е. Снесарев, 1945; Г. П. Шульцев, 1953, и др.).

Клиника и динамика шоковых реакций описана довольно хорошо. Вопрос о фазах развития травматического шока впервые четко был поставлен Н. Н. Бурденко (1933).

Обычно различают три фазы:

1) эректильную, с выраженными явлениями возбуждения ани-мальной и вегетативной нервной системы;

2) торпидную, характеризующуюся тормозными эффектами со стороны тех же отделов центральной нервной системы;

3) фазу истощения центров головного и спинного мозга, заканчивающуюся смертью.

Врачу, как правило, приходится иметь дело с ранеными, у которых шоковое состояние переходит из эректильной фазы в торпидную, или с различными формами уже развившейся торпидной фазы шока.

В основе симптомокомплекса, характеризующего различные стадии торпидной фазы шока, лежит то большее, то меньшее угнетение рефлекторной деятельности центральной нервной системы.

Особое внимание обращает на себя снижение тонуса симпатической нервной системы, о чем свидетельствует общая сла-

бость, а также снижение кровяного давления и вегетативных рефлексов.

В диагностике торпидной фазы шока С. И. Спасокукоцкий считал критическим систолическое давление — 87 мм Hg и ниже, а диастолическое — 40 мм и ниже. Такое снижение артериального давления наблюдается тогда, когда «наступает паралич вазомоторного центра в продолговатом мозгу со всеми последствиями!» (Н. Н. Бурденко, 1933; Г. Е. Батрак, 1947).

При этом следует подчеркнуть, что, находясь в состоянии «окоченения», «ступора» или «торпора», раненый сохраняет сознание.

Патогенез травматического шока весьма сложен. Это объясняется тем, что при шоке в реакцию на травму вовлекаются все физиологические системы организма: нервная система, система органов дыхания и кровообращения, система органов пищеварения и выделения, эндокринные железы (А. Н. Гордиенко, 1956) и др. При этом следует подчеркнуть, что болевое раздражение, обычное при ранении, является первичным и основным фактором, вызывающим нарушение деятельности центральной нервной системы, и других сопряженных с нею физиологических систем организма (В. И. Попов, 1953).

Присоединяющееся в дальнейшем расстройство кровообращения и кислородное голодание в свою очередь углубляют первично наступающее рефлекторное торможение центральной нервной системы. Нарушение сердечной деятельности в патогенезе шока существенной роли не играет (Г. В. Алипов, 1930, 1931, 1948; С. И. Банайтис, 1938, и др.).

Когда речь идет о механизме шоковых реакций, споры обычно ведутся по вопросу о последовательности вовлечения в процесс парабактериотизации различных отделов и приборов центральной нервной системы.

Одни авторы полагают, что при действии на организм травмирующих факторов в первую очередь нарушается деятельность коры головного мозга с последующим вовлечением в реакцию подкорковых вегетативных центров (В. И. Попов, 1953), и др.

Другие, наоборот, утверждают, что при шоке прежде всего нарушается деятельность симпатического отдела вегетативной нервной системы, в частности, вазомоторного центра (М. С. Субботин, 1892; В. Кеннон, 1923; Н. Н. Бурденко, 1933, 1935, 1937, 1938; Г. Ланг, 1942).

Н. Н. Бурденко (1938) указывает, что «в центре всей картины шока стоит дезорганизация гемодинамики». В связи с этим большое принципиальное значение приобретает вопрос о структуре и функциональных свойствах центрального механизма, регулирующего аппарат кровообращения.

На основании литературных данных и наших собственных наблюдений можно думать, что деятельность аппарата кровообращения регулируется системой вазомоторных центров, расположенных в различных отделах центральной нервной системы, в порядке субординации.

Влияние коры головного мозга на сердечно-сосудистую систему было доказано как клиническими, так и экспериментальными наблюдениями (Генле — Henle, 1846; В. Я. Данилевский, 1875; С. Истманов, 1885; Говерт, 1888; В. М. Бехтерев, 1895; Гельхорн и Левин — E. Gellhorn a. H. Lewin, 1913; И. С. Цитович, 1918; А. А. Рогов, 1933; В. Е. Делов, 1938; Л. А. Корейша, 1938, 1940, 1952; К. С. Смирнов, 1941; М. А. Усиевич, 1942, 1949, 1951, 1953; А. С. Борщевский, 1950; В. Н. Черниговский и А. Я. Ярошевский, 1952; В. Н. Черниговский и В. М. Хаютин, 1952, и др.).

Особенно интересны наблюдения И. Н. Ищенко (1939). При компрессии мозга гематомой на стороне, противоположной очагу поражения, он наблюдал асимметрию артериального давления в сосудах конечностей.

Кеннард (1934) подчеркивает, что вазомоторные реакции проявляются особенно демонстративно при раздражении моторного поля 6 по Бродману.

Принципиально важен вопрос о механизме влияния коры на сердечно-сосудистую систему. В настоящее время по этому вопросу еще нет единого мнения.

Можно думать, что кора головного мозга представляет собою широкое афферентное поле, откуда импульсы поступают в нижележащие отделы коры головного мозга, где сосредоточены вегетативные центры.

Некоторыми авторами было высказано предположение, что в коре головного мозга имеются клетки, которые дают начало как соматическим, так и вегетативным волокнам и при своем возбуждении посылают на периферию импульсы как по волокнам пирамидного пути, так и непрямым путем через подкорковые центры (Лангворти — O. Langworthy, 1930; А. М. Гринштейн, 1934; Шпигель и Гунсикер — E. Spiegel a. W. Hunsicker, 1936). Непрямой путь от коры головного мозга на периферию идет через подкорковые ганглии. При разрушении моторного поля вазомоторный эффект ослабевает. При одновременном разрушении пирамидных и экстрапирамидных вазомоторных путей эффект исчезает полностью (Шпигель — E. Spiegel, 1928).

Наличие вегетативных вазомоторных центров в межуточном мозге было доказано как анатомическими, так и физиологическими исследованиями (Мартин и Буккер — Martin a. Boosker, 1878; В. Я. Данилевский, 1875; Отт — J. Ott, 1893; В. М. Бехтерев, 1905; Л. Эдингер — L. Edinger, 1911). Особен-

но интересны исследования Карплюса и Крейдля (J. P. Karplus a. A. Kreidl, 1918). Они установили, что раздражение гипоталамуса у курарезированных животных повышает кровяное давление. На основании многочисленных наблюдений эти авторы приходят к заключению, что в промежуточном мозге заложены вегетативные симпатические центры, имеющие тесную связь с периферическими висцеральными органами, в частности, с аппаратом кровообращения (Карплюс и Крейдль, 1909, 1910, 1911, 1918, 1924, 1927, 1932). К такому же выводу приходят и другие авторы: Мюллер и Глассер (L. Müller a. W. Glasser, 1924), Р. Гревинг (R. Greving, 1928), В. Крамер (1931), Кушинг (H. Cushing, 1931), Диксон и Геллер (W. E. Dixon a. H. Heller, 1932); Л. А. Орбели (1932), Вейнберг (S. J. Weinberg, 1935), Богарт (Bogart, 1936), Л. Штерн (1939), Л. А. Корейша (1940, 1952) и др.

Таким образом, наличие в промежуточном мозге вегетативных центров, регулирующих работу аппарата кровообращения, признается как физиологами, так и морфологами. Споры идут лишь о том, что представляют собою вегетативные центры и какими путями возникающие в них импульсы распространяются на периферии (Дрезель, Гесс — Hess, 1901; Глассер, 1924; А. А. Богомолец, 1928; Лейтер и Тринкер — Leiter a. Trinker; Крот — C. Kroet, 1931).

Нужно полагать, что центробежные нервные волокна, берущие начало в вазомоторных центрах промежуточного мозга, вступают в контакт с вазомоторными центрами, расположенными на дне IV желудочка продолговатого мозга.

Начало изучения вазомоторных центров в продолговатом мозге было положено Клодом Бернаром. Их наличие в области ретикулярной формации вблизи писчего пера было показано и другими авторами (Франсуа Франк — Francois Frank; Людвиг и Тири — C. Ludwig a. Thiry; Л. Тири — L. Thiry, 1864; Траубе — L. Traube, 1865; Я. А. Дедюлин, 1868; Ф. В. Овсянников — F. W. Owsjanikow, 1871; Ш. Беркович, 1875; Я. Латшенбергер и Деана — J. Latschenberger u. A. Deahna, 1878; Тири, Овсянников и Дитмар — Thiry, Owsjanicow a. Dittmar, 1910; Бруштейн, 1933; Лим — R. Lim, 1938).

Карплюс (1932) установил на обезьянах, что после односторонней перерезки продолговатого мозга у животных наступает парез сосудов передней и задней конечностей на стороне перерезки.

На следующий день наблюдались лишь следы пареза, что может указывать на двустороннюю иннервацию сосудов конечностей каждой стороны. Оба центра связаны между собою комиссурами. Нервные волокна, берущие начало в бульбарных центрах, идут на периферию в переднебоковых столбах и заканчиваются на различных уровнях в спинномозговых центрах.

О наличии вазомоторных центров в спинном мозгу впервые указывал Броун-Секар (Brown-Sequard, Thologan, 1858). Данные о наличии сосудодвигательных центров по всей длине спинного мозга приводят и другие авторы (Гольтц и Фрейсберг — F. Goltz u. Freisberg, 1864, 1874; И. П. Павлов, 1877; Ценон, 1926; Гагель — O. Gagel, 1928; А. М. Гринштейн и Попова, 1934; Лим, 1938; И. А. Аршавский, 1941).

Спинальным вазомоторным центрам присуща относительно независимая тоническая функция. Вульпиан и Штриккер (A. Vulpian u. Stricker, 1875) наблюдали, что при последовательной перерезке спинного мозга на различных уровнях кровяное давление соответственно будет снижаться.

В литературе имеются указания на то, что сосудистая система может сохранять свой тонус даже после удаления всего спинного мозга (Герман, Журдан, Морин и Виаль — H. Hermann, T. Jourdan, G. Morin, J. Vial, 1934, 1939). Данные этих авторов указывают на наличие периферических аппаратов, регулирующих сосудистый тонус.

Таким образом, нервный аппарат, регулирующий сосудистый тонус, представляет собой сложную систему, в деятельности которой ведущую роль играют центры, расположенные в различных отделах центральной нервной системы. Факты показывают, что между этими центрами существует функциональная субординация.

При трактовке механизма травматического шока Н. Н. Бурденко особое значение придавал «кризису адреналовой системы», имея в виду при этом своеобразный парадокс, когда содержание адреналина в крови при шоке повышается, а тонус симпатической нервной системы и кровяное давление падают.

В условиях эксперимента было установлено, что при введении в кровяное русло животным достаточных доз адреналина можно наблюдать картину, напоминающую травматический шок, когда при наличии адреналинемии кровяное давление постепенно падает (И. Тарханов, 1903; П. Белавенец, 1903; А. Парадовский, 1906; В. Кеннон, 1925; Н. Бурденко и Л. Смирнова, 1938; Г. Е. Батрак, 1940, 1946, и др.).

«Это своеобразное сочетание гиперадреналинемии с гипергликемией при низком кровяном давлении и при наличии избыточного количества адреналина в крови ставит на очередь вопрос, почему же при этом не выявляется действие адреналина?» (Н. Н. Бурденко).

Наши наблюдения на кошках и собаках показали, что при введении адреналина в бедренную вену (0,01—2,0 мг/кг) реакция, как правило, носит двухфазный характер. Повышение кровяного давления и остановка дыхания, наступающие в первой фазе, сменяется затем то большей, то меньшей гипотонией. Причем параллельно с падением кровяного давления отме-

чается нарастание ваготонии, которая может повести к остановке сердца.

Если вскоре после этого произвести перерезку блуждающих нервов на шее, то сердечная деятельность и кровяное давление могут на время восстановиться (рис. 16). Стойкое восстанов-

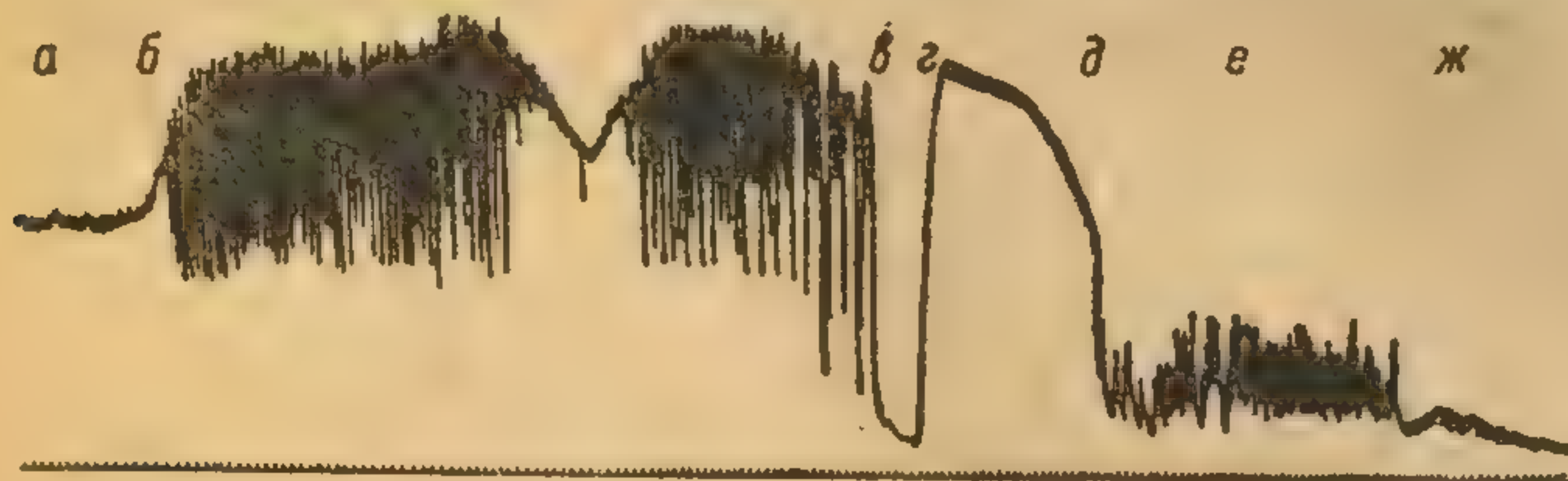


Рис. 16. Адреналиновый шок у собаки. Опыт 2/IV, 1938 г. Собака, самец, вес 7,5 кг. Наркоз: морфин — 5 мг/кг + эфир. Условные обозначения:

а) артериальное давление в сонной артерии 120 мм Hg; б) в общую сонную артерию введено 8 мл адреналина 1 : 3000; в) шок; г) произведена двухсторонняя ваготомия; д) вторичный шок; е) собака переведена на искусственное дыхание; ж) аппарат для искусственного дыхания выключен.

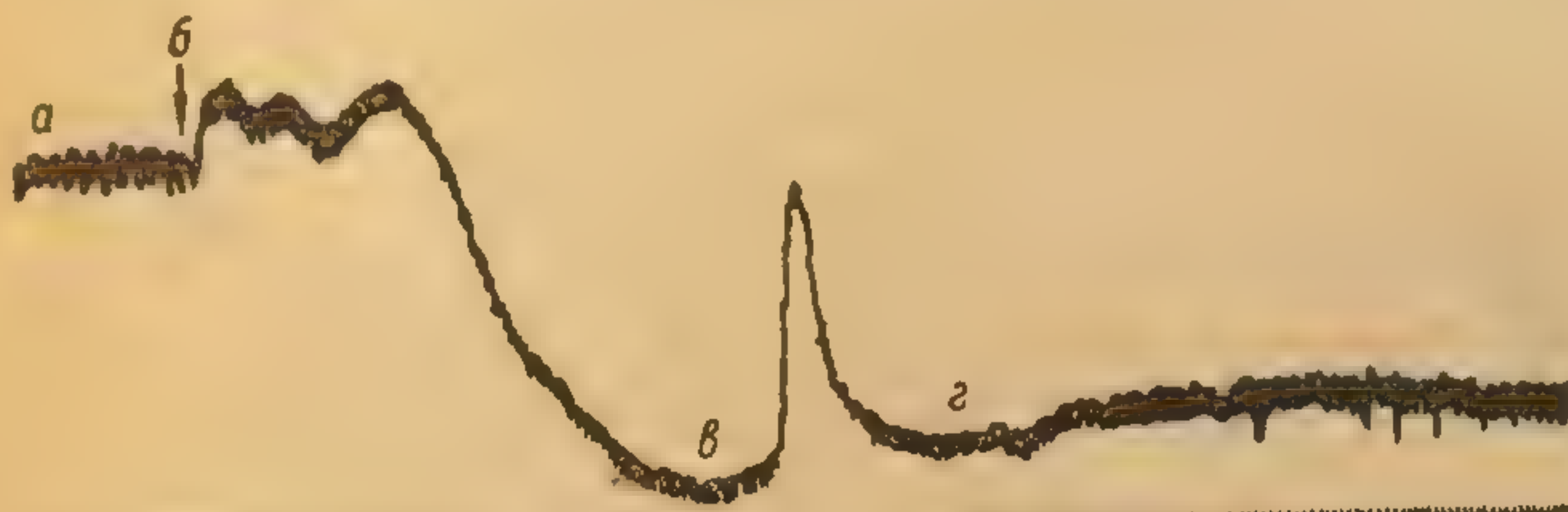


Рис. 17. Реакция периферических сосудов собаки при адреналиновом шоке. Опыт 11/IV 1941 г. Собака, самка, вес 8 кг. Наркоз: морфин — 5 мг/кг + эфир. Ваготомия + денервация каротидных синусов. Условные обозначения:

а) артериальное давление в бедренной артерии 235 мм Hg; б) 11 час. 57 мин. — в бедренную вену введено 2 мл адреналина 1:10 000; в) 12 час. 04 мин. — шок, в бедренную вену введено 0,2 мл адреналина 1:10 000, артериальное давление повысилось; г) 12 час. 09 мин. — кровяное давление снова упало.

ление работы сердца и кровяного давления возможно только при сохранении функции дыхательного центра.

Полученные нами факты давали основание думать, что снижение артериального давления при адреналиновом шоке наступает как результат первичного действия адреналина на центры блуждающих нервов, как это полагали Броун, Гейнекамп, Мюллер (G. Brown, 1916; W. Heinekamp, 1920; Müller, 1924), А. И. Смирнов (1926, 1932).

Однако дальнейший экспериментальный анализ показал, что предварительная ваготомия и денервация каротидных синусов не предупреждает гипотонии при введении животному шоковых доз адреналина (рис. 17).

На основании наших наблюдений мы приходим к выводу, что в механизме вторичной гипотонии при «адреналиновом шоке» ведущую роль играет непосредственное угнетение тонической функции вазомоторных центров. Реактивность периферических вазомоторов, как и при травматическом шоке, изменяется при этом мало.

Относительное нарастание ваготонии при адреналиновом шоке можно понять, если учесть, что симпатические вазомоторные центры и центры блуждающих нервов находятся в реципрокных отношениях (В. Бейлис — W. Bayliss, 1908; Е. Брюкке — E. Brücke, 1917; Н. Фримен и А. Розенблют — N. Freeman and A. Rosenblueth, 1931; А. И. Смирнов, 1932; Г. Е. Батрак, 1940, 1941, 1947, 1949, 1953). Такое заключение подтверждается опытами с использованием метода дробного введения шоковой дозы адреналина (Г. Е. Батрак, 1940, 1941, 1947, 1949, 1953).

Пользуясь таким приемом, можно наблюдать постепенное нарастание и особенности динамики вегетативных сдвигов, которые наступают при адреналиновом шоке.

При проведении этих опытов мы могли убедиться в том, что торможение вазомоторных центров, вызываемое адреналином, — процесс обратимый, что характерно для парабитического состояния.

Однако, если интервалы между инъекциями адреналина уменьшить до определенного предела, то шоковые явления и, в частности, гипотония будут углубляться при одновременном нарастании ваготонии.

Нам удалось установить, что развитие гипотонии при адреналиновом шоке идет неравномерно. При этом можно выделить, по крайней мере, три фазы.

В первую фазу при повторном введении адреналина нарастание гипотонии идет довольно быстрыми темпами, за этим следует вторая фаза относительной резистентности, когда кровяное давление стабилизируется на определенном уровне, несмотря на то, что введение адреналина продолжается в тех же количествах и в том же ритме. Если введение адреналина не прекращается, то можно наблюдать переход второй фазы в третью, которая характеризуется быстрым падением кровяного давления до низких цифр, как после высокой перерезки спинного мозга под продолговатым.

В качестве иллюстрации ниже приводятся данные опыта № 23 (рис. 18—24).

Опыт № 123 показал, что в первой фазе, когда животному на протяжении часа от начала опыта было введено дробными до-

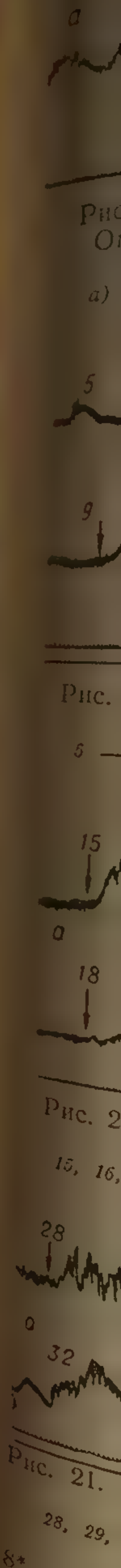




Рис. 18. Адреналиновый шок у кошки при дробном введении адреналина. Опыт № 123, 23/II 1939 г. Кошка, самка, вес 3,2 кг, наблюдалась без наркоза. Условные обозначения:
а) артериальное давление в сонной артерии 190 мм Hg; 1, 2, 3, 4 — инъекции адреналина в бедренную вену.



Рис. 19. Продолжение опыта № 123, 23/II 1939 г. Артериальное давление 140 мм Hg. Условные обозначения:
5 — эмоциональное возбуждение кошки; 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 — инъекции адреналина в бедренную вену.

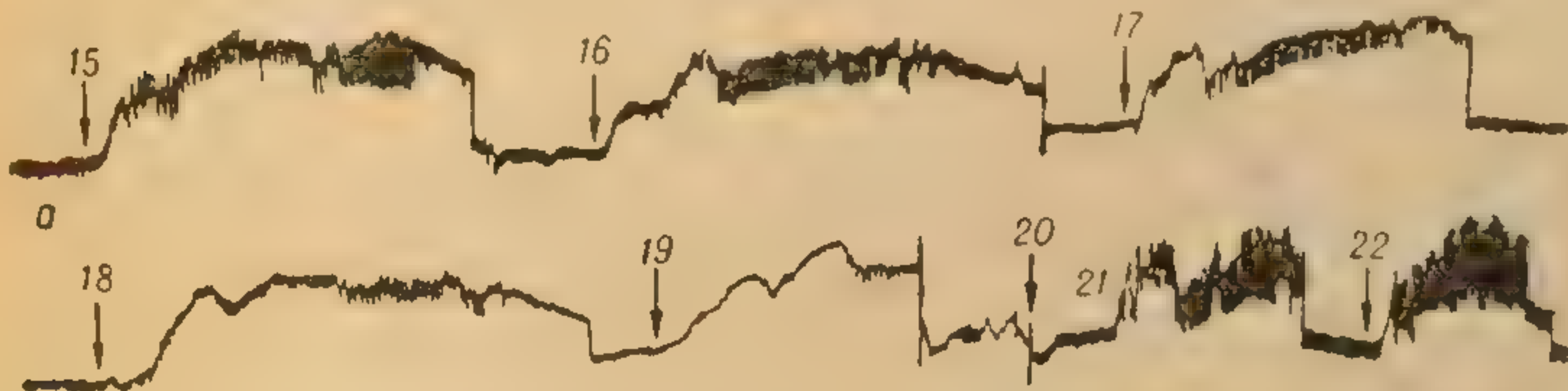


Рис. 20. Продолжение опыта № 123, 23/II 1939 г. Артериальное давление в сонной артерии 104 мм Hg. Условные обозначения:
15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 и 22 — инъекции адреналина в бедренную вену. На кривой появляется «выемка», придающая реакции двухфазный характер.

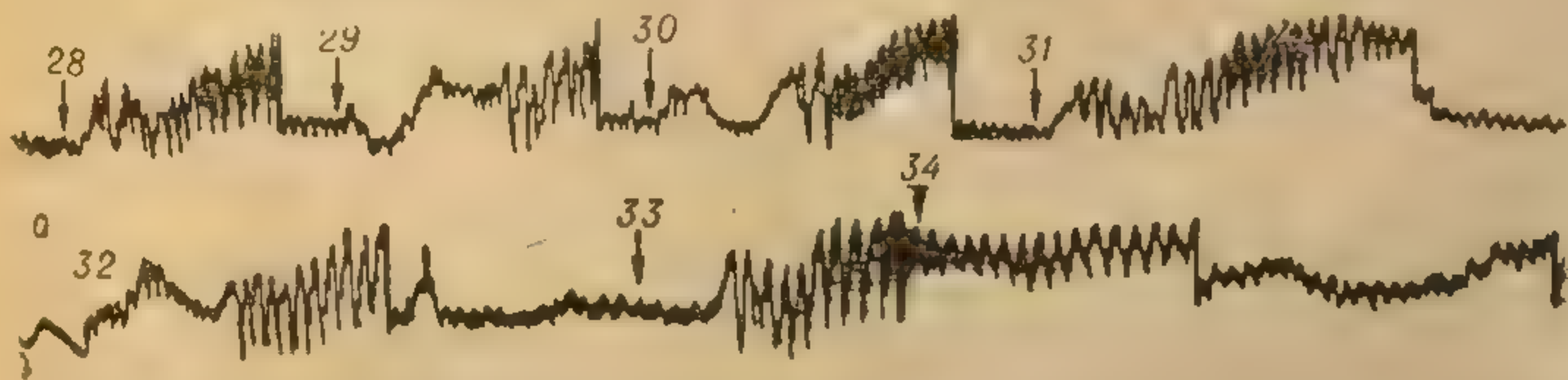


Рис. 21. Продолжение опыта № 123, 23/II 1939 г. Артериальное давление в сонной артерии 114 мм Hg. Условные обозначения:
28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 — инъекции адреналина в бедренную вену. «Выемка» на кривой углубляется.

зами 1,6 мг адреналина (0,5 мг/кг), артериальное давление снизилось со 190 до 110 мм Hg, т. е. на 42%.

Во второй фазе, когда кошке на протяжении 2 час. 12 мин. дополнительно было введено 4 мг адреналина (1,25 мг/кг), артериальное давление снизилось до 100 мм Hg, т. е. всего на

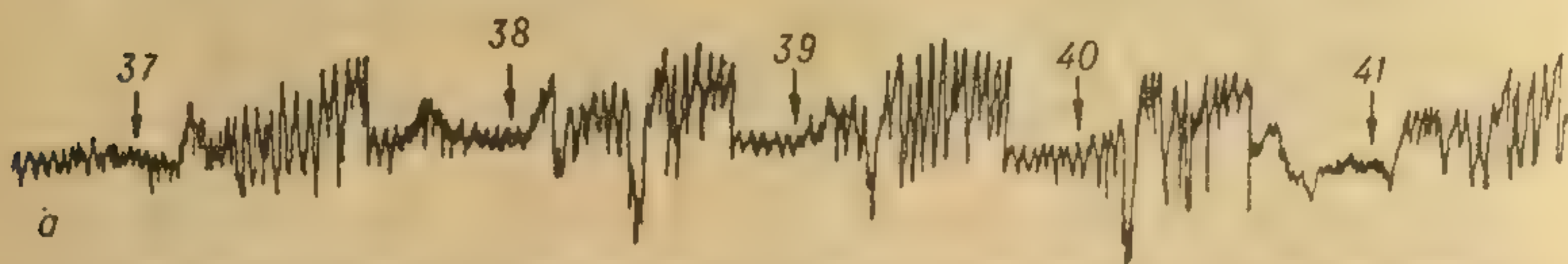


Рис. 22. Продолжение опыта № 123, 23/II 1939 г. Артериальное давление в сонной артерии 95 мм Hg. Условные обозначения:

37, 38, 39, 40, 41 — инъекции адреналина в бедренную вену. Колебания артериального давления.

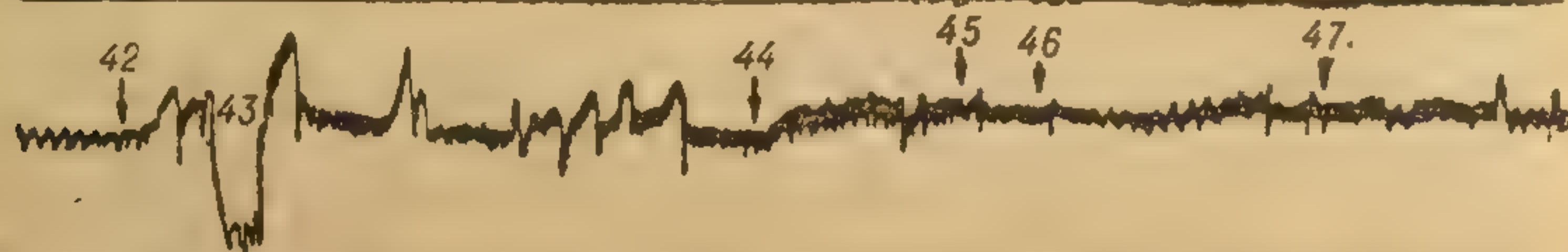


Рис. 23. Продолжение опыта № 123, 23/II 1939 г. Артериальное давление в сонной артерии 100 мм Hg. Условные обозначения:

42, 44, 45, 46, 47 — инъекции адреналина в бедренную вену; 43 — самопроизвольные колебания артериального давления.

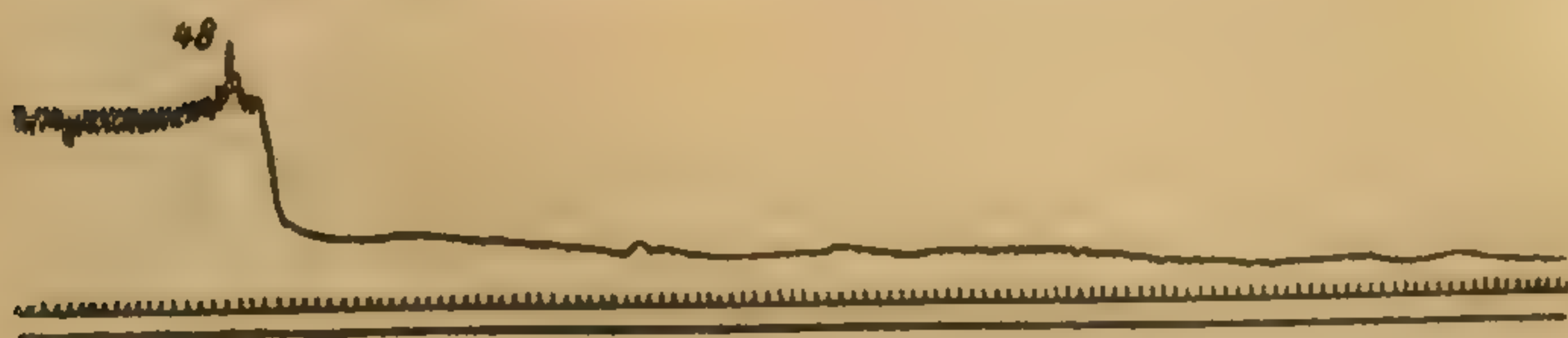


Рис. 24. Продолжение опыта № 123, 23/II 1939 г. Артериальное давление в сонной артерии 80 мм Hg. Условные обозначения:

48 — самопроизвольное возбуждение кошки с последующим падением кровяного давления и остановкой сердца.

10%. В этой фазе отмечается неустойчивость кровяного давления и нарастание ваготонии, что особенно демонстративно проявляется при возбуждении животного.

На протяжении последующих 1 часа 50 мин. животному было введено еще 3,2 мг адреналина. В результате наступила третья фаза шоковой реакции, когда артериальное давление

упало до 28 мм Нг, а вскоре после этого прекратилась работа сердца.

Такое снижение кровяного давления обычно наблюдается при выключении вазомоторных центров путем высокой перерезки спинного мозга под продолговатым либо при глубоком отравлении наркотиками.

Приведенные нами данные, по нашему мнению, представляют двойной интерес. С одной стороны, они убеждают нас в том, что в механизме гипотонии при адреналиновом шоке ведущую роль играет нарушение центральной регуляции аппарата кровообращения, а с другой — и что является не менее важным — они проливают свет на функциональные свойства вазомоторных центров, расположенных в различных отделах центральной нервной системы.

Нужно сказать, что этот в высшей степени важный вопрос изучен мало.

Изучение динамики гипотонии при адреналиновом шоке показало, как и следовало ожидать, что функциональные свойства вазомоторных центров, расположенных в различных отделах центральной нервной системы, неодинаковы: одни из них более лабильны и более устойчивы, другие, наоборот, менее лабильны и при ноцицептивных раздражениях скорее теряют свой тонус и переходят из состояния возбуждения в состояние торможения, как это происходит при травматическом шоке (Г. Е. Батрак, 1941).

На основании опытов О. Вольфовского (1937), Лешке и Шнейдера (E. Leschke u. E. Schneider), Геллера (H. Heller, 1933) и наших собственных наблюдений, у нас создается впечатление, что наибольшей устойчивостью по отношению к адреналину обладают вазомоторные центры продолговатого мозга и, наоборот, наименее устойчивы вазомоторные центры промежуточного мозга.

В соответствии с этим можно думать, что относительно быстрое нарастание гипотонии после первых инъекций адреналина связано, по-видимому, с торможением вазомоторных центров промежуточного мозга.

Фаза замедления гипотонии и стабилизации артериального давления соответствует, видимо, тому моменту, когда оно поддерживается деятельностью вазомоторных центров продолговатого мозга. Отмеченные нами особенности реакции вазомоторных центров на адреналин можно понять только в свете особенностей эволюции различных отделов центральной нервной системы (Г. Е. Батрак, 1957).

Клинические и экспериментальные наблюдения показали, что в патогенезе шоковых реакций большое значение имеет исходное состояние коры и подкорковых вегетативных центров.

Наши опыты на кошках без применения наркоза дали неоспоримые доказательства огромного влияния на реактивные свойства вазомоторных центров эмоционального возбуждения животного (Г. Е. Батрак, 1946). Оказалось, что у спокойных кошек без применения наркоза, при прочих равных условиях, вторичная гипотония при введении им адреналина проявляется

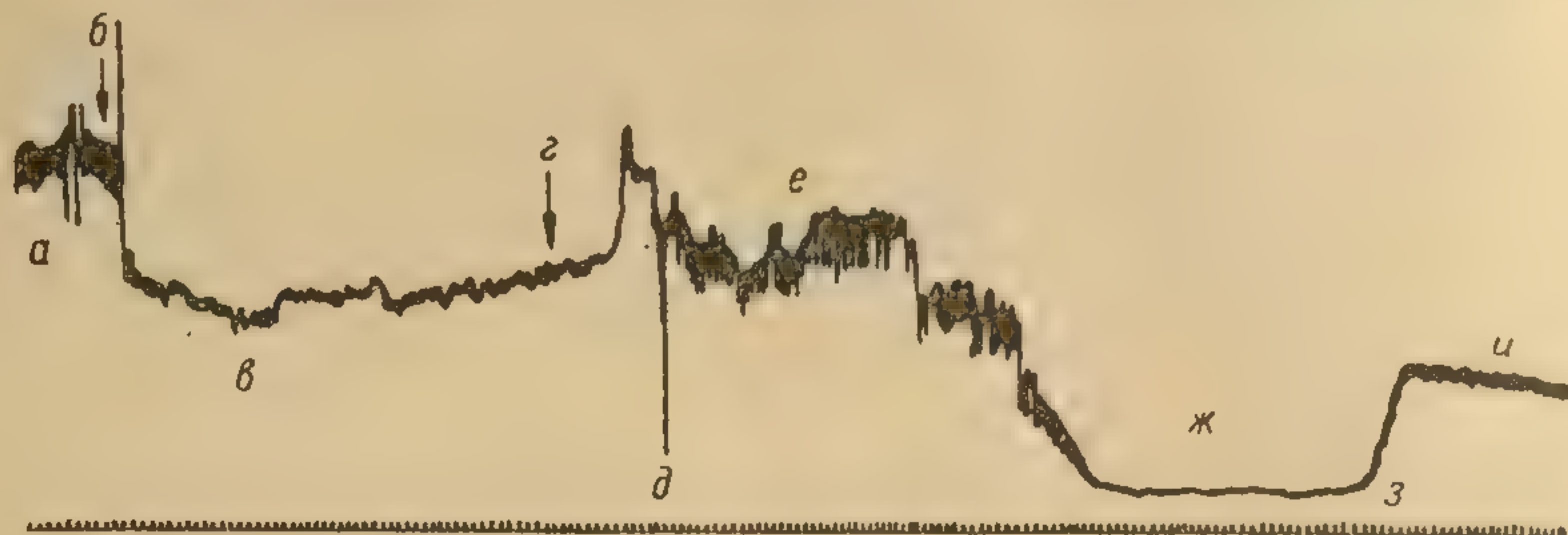


Рис. 25. Адреналиновый шок у кошки при эмоциональном возбуждении. Опыт 22/VI 1939 г. Кошка, самка, вес 2,4 кг. Условные обозначения:

а) артериальное давление в сонной артерии 250 мм Hg; б) в бедренную вену введено 0,5 мл адреналина 1:10 000; в) вторичное снижение артериального давления до 130 мм Hg; г) кровяное давление восстановилось до 168 мм Hg. В бедренную вену введено 0,5 мл адреналина 1:10 000; д) вторичное снижение кровяного давления до 42 мм Hg; е) кошка волнуется; ж) шок, остановка сердца; з) произведена двухсторонняя ваготомия и высокая перерезка спинного мозга, кошка переведена на искусственное дыхание; и) после введения в сердце адреналина сердечная деятельность восстановилась, кровяное давление повысилось.

в меньшей степени, чем у кошек, находившихся в состоянии возбуждения. Так, в опыте № 128 спокойной кошке на протяжении 1 часа 22 мин. было введено 1,25 мг адреналина (0,7 мг/кг). В результате артериальное давление у нее снизилось с 170 до 88 мм Hg, т. е. на 53%. Дальнейшее снижение артериального давления и смерть животного наступила только после дополнительного введения ему еще 1 мг вещества.

Таким образом, для того, чтобы вызвать смертельный шок у этой кошки, ей необходимо было ввести в общей сумме 2,25 мг адреналина (1,25 мг/кг).

У сильно возбужденных кошек шок и гибель могут наступить от введения ничтожных доз адреналина. В опыте № 129 (рис. 25) после внутривенного введения сильно возбужденной кошке 0,05 мг адреналина, т. е. приблизительно 0,016 мг/кг, артериальное давление в течение одной минуты упало с 250 мм до 130 мм Hg, с последующим восстановлением на уровне 168 мм Hg.

В момент наибольшего снижения артериального давления кошка была спокойна, но в период его восстановления, когда оно достигло 168 мм Hg, кошка начала волноваться. В этот момент ей дополнительно было введено 0,05 мг адреналина. После «второго удара» на фоне возбуждения артериальное дав-

ление упало до 42 мм Нг, затем оно временно выровнялось, но его устойчивость была утрачена. Каждый приступ возбуждения кошки сопровождался значительными колебаниями кровяного давления; в результате одного из таких приступов у животного наступил шок и остановка сердца.

Как видно из приведенных данных, у кошки в состоянии сильного возбуждения шок и гибель наступили от введения 0,1 мг адреналина (0,033 мг/кг). Следовательно, возбужденные кошки оказались более чувствительными к адреналину. У таких кошек шок наступает от ничтожных доз адреналина, которые у спокойных животных или у животных, находящихся в состоянии наркоза, шоковой реакции не вызывают.

Нужно полагать, что повторные приступы эмоционального возбуждения подрывают функциональную лабильность вазомоторных центров, что, по-видимому, играет большую роль в возникновении шоковой диспозиции.

«При относительно малой лабильности центра,— говорит акад. А. Ухтомский,— в нем даны условия для суммирования возбуждения, но при этом же создается возможность перехода возбуждения в состояние торможения».

Естественно, что при снижении лабильности центров в связи с длительным возбуждением животного их переход из состояния возбуждения в состояние торможения может наступать и при попадании в кровь относительно небольших доз адреналина. Таким образом, экспериментальный анализ логично подводит нас к пониманию патогенеза спонтанного шока, который наступает у животных, фиксированных в станке, еще до введения им адреналина.

Такие случаи мы наблюдали, экспериментируя на голодающих кошках, находившихся до опыта несколько дней в холодной комнате и проявлявших при этом сильное беспокойство. Единственными раздражителями в таких случаях были: фиксация животных в станке и оперативное вмешательство с целью соединения артерий с манометром для регистрации артериального давления.

М. Бубнов (1940) наблюдал аналогичные случаи спонтанного шока у собак, которых привязывали к столу без применения каких-либо других дополнительных воздействий.

Динамика развития изменений центральной регуляции сердечно-сосудистой системы при спонтанном шоке у кошек была аналогична той, которую мы отмечали у животных при введении им адреналина. Мы могли наблюдать, в частности, что перерезка блуждающих нервов у кошек в момент наибольшего снижения артериального давления при наступлении эмоционального шока также сопровождалась временным повышением артериального давления и восстановлением сердечных сокращений (рис. 26).

Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями П. Е. Ермакова (1945).

При изучении функционального состояния коры головного мозга при адреналиновом шоке мы пользовались методом Е. С. Лондона (1928, 1935), а также электроэнцефалографией. Наши наблюдения показали, что при адреналиновом шоке отдача са-

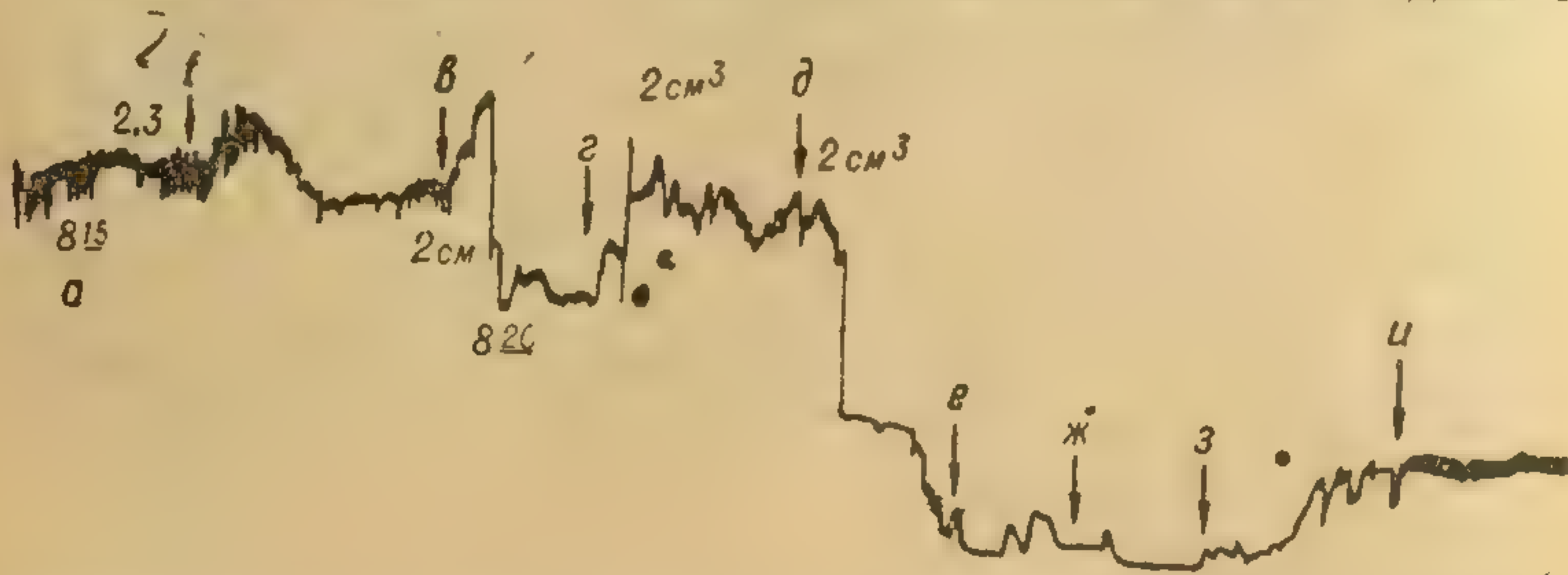


Рис. 26. Адреналиновый шок у кошки на фоне эмоционального возбуждения. Опыт 22/II 1939 г. Кошка, самец, вес 2,3 кг. Условные обозначения:

а) артериальное давление в сонной артерии 190 мм Hg; б) в бедренную вену введено 0,3 мл адреналина 1:10 000; в, г, д) в бедренную вену введено 2 мл адреналина 1:10 000; е) произведена двухсторонняя ваготомия; ж) высокая перерезка спинного мозга; з) массаж сердца; и) восстановление сердечной деятельности, артериальное давление 60 мм Hg.

хара корою головного мозга, как правило, увеличивается, несмотря на гипергликемию. Это новый факт, свидетельствующий о том, что адреналинемия, которая наблюдается при шоке, возникает как результат мобилизации сахара не только в печени и мышцах, но и в коре головного мозга.

При этом следует отметить, что в фазе выхода животного из шокового состояния, когда кровяное давление и уровень сахара в крови постепенно восстанавливаются, обмен сахара между кровью и корою мозга может оставаться еще не нарушенным.

Этот факт подтверждает высказанное нами ранее положение о том, что при действии на организм ноцицептивных раздражений кора как высоколабильное образование проявляет по отношению к ним большую устойчивость. Но если ее устойчивость была нарушена и наступило запредельное торможение, то восстановление ее функциональной дееспособности даже после устранения травмирующего фактора становится весьма проблематичным или происходит очень медленно.

Малослабильные центры подкорковой области, наоборот, легко впадают в состояние торможения, но зато и более легко восстанавливают функциональную дееспособность, если действие раздражителя прекращается. С этой точки зрения можно понять случаи неожиданной смерти больных, у которых в фазе

выхода из шока кровяное давление и дыхание проявляли все признаки восстановления, а кора головного мозга находилась в состоянии труднообратимого запредельного торможения. Из этого следует, что в каждом конкретном случае шока прогноз

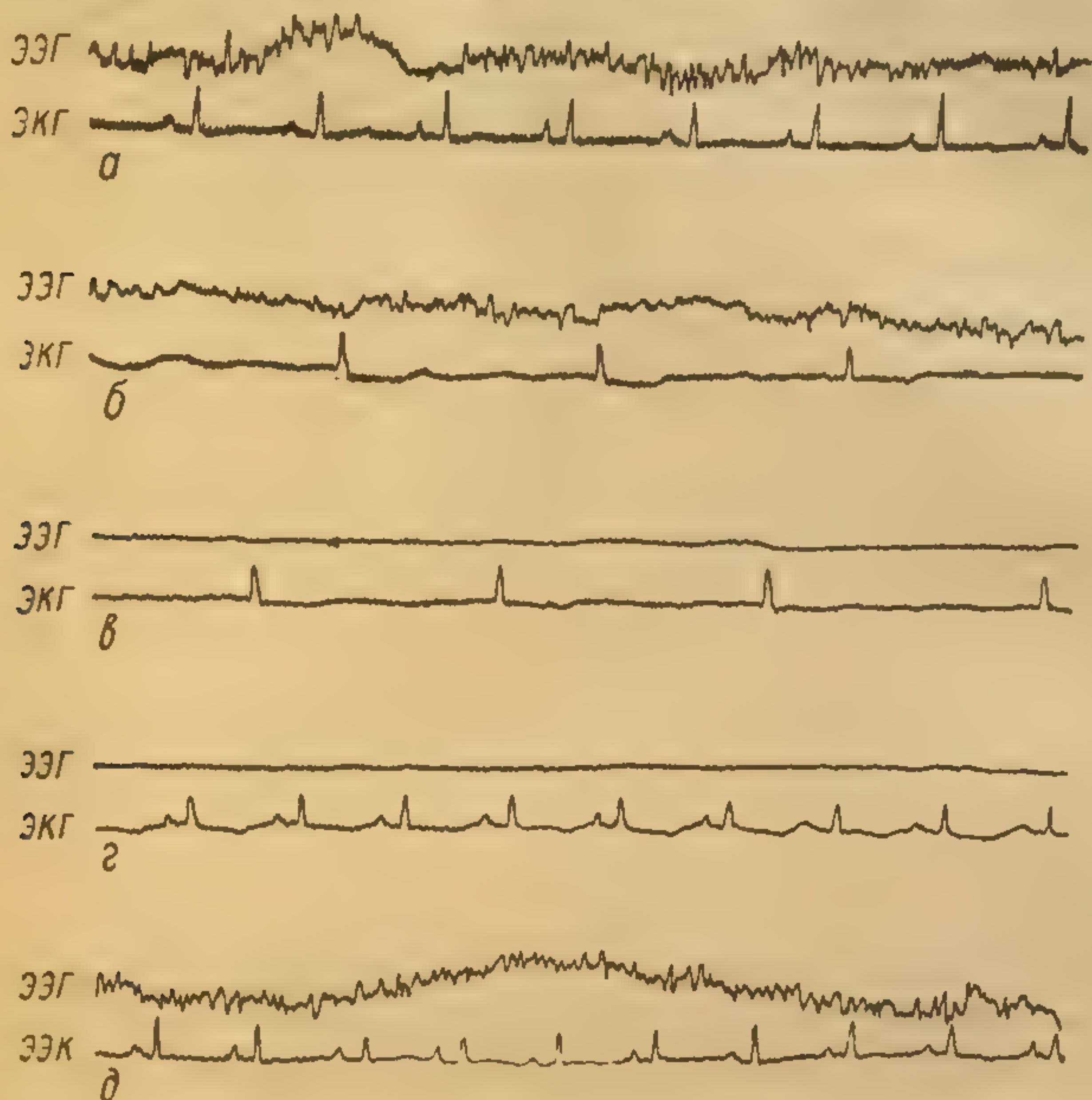


Рис. 27. Адреналиновый шок у кошки. Опыт 4/IX 1961 г.
Кошка, самец, вес 4 кг. Условные обозначения:

а) 13 час. 00 мин. — исходное состояние: артериальное давление (АД) — 160 мм Нг, электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электрокардиограмма (ЭКГ); б) 14 час. 24 мин., после 16-й инъекции адреналина (1:10 000): АД — 80 мм Нг, ЭЭГ — напряжение биопотенциала коры уменьшилось наполовину, ЭКГ — ритм синусовый, частота сердечных сокращений уменьшилась со 187 до 66 ударов в 1 мин.; в) 14 час. 33 мин., после 18-й инъекции адреналина: АД — 110 мм Нг, биоэлектрическая активность коры угасла, ЭКГ — ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 66 ударов в 1 мин.; г) 14 час. 35 мин. перерезаны блуждающие нервы: АД — 140 мм Нг, ЭЭГ — биотоки коры отсутствуют, ЭКГ — ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 200 ударов в 1 мин.; д) 14 час. 41 мин. АД — 140 мм Нг, ЭЭГ — биоэлектрическая активность коры восстановилась, ЭКГ — ритм синусовый, число сердечных сокращений — 240 ударов в 1 мин.

будет оставаться сомнительным до тех пор, пока не обнаружатся явные признаки восстановления функциональной дееспособности коры головного мозга.

В этом мы могли убедиться, в частности, при проведении опытов на кошках. У животных с малоустойчивой корой головного

мозга шоковая реакция развивается остро, и наступает смерть. При этих условиях наблюдается быстрое и труднообратимое угасание биотоков коры, как свидетельство перехода ее в за-предельное торможение. Такой тип реакции наблюдается у животных, которые находятся в состоянии сильного эмоционального возбуждения. При этом следует отметить, что в механизме торможения коры большую роль играет нарастание тонуса блуждающих нервов. Ваготомия задерживает этот процесс, а если торможение уже наступило, то она способствует восстановлению функциональной дееспособности коры (рис. 27).

Нам кажется, что приведенные данные могут служить достаточным основанием для того, чтобы дать ответ на вопросы, поставленные Н. Н. Бурденко (1937), о роли адреналинемии в патогенезе гипотонии при травматическом шоке, механизме самой гипотонии, причине пониженной реакции на адреналин у больных в состоянии шока и, наконец, ответить на кардинальный вопрос — о состоянии коры головного мозга при шоке.

Эти факты свидетельствуют также о том, что последней укрепленной позицией, на которой держится жизнь пострадавшего во время шока, является кора головного мозга. Такое заключение подтверждается также опытами В. С. Шевелевой (1958), В. М. Виноградова, П. К. Дьяченко и А. Н. Разумеева (1960).

Нам кажется, что приведенные факты могут служить научной основой для понимания «парадокса», описанного Н. И. Пироговым и другими авторами. «Кто хоть раз наблюдал в клинике травматический шок, не могло не поразить следующее обстоятельство. Больной в тяжелом состоянии. Минуты его сочтены, функции сердечно-сосудистой системы и дыхания резко нарушены, но сознание ясное и способность трезво оценивать часто сохранена полностью вплоть до агонии». (В. И. Виноградов, П. К. Дьяченко и А. Н. Разумеев, 1960).

Конечно, из этого не следует, что при шоке кора головного мозга остается интактной и не вовлекается в процесс парабютизации. Однако степень ее вовлечения и глубина парабютизации в различных случаях будут неодинаковыми и определяются, с одной стороны, уровнем лабильности составляющих ее центров, а с другой — природой, силой и длительностью травмы. В одних случаях, как например, при сильном эмоциональном потрясении организма или слишком сильным болевом раздражении процесс парабютизации охватывает не только подкорковые центры, но быстро перебрасывается и на кору головного мозга, особенно, если уровень ее лабильности был недостаточно высоким. При этих условиях торможение больших полушарий головного мозга носит тотальный или разлитой характер и смерть наступает быстро. В таком случае различие

и последовательность в реакции подкорковых центров и коры уловить трудно, они будут смазаны. При других условиях, а именно, когда действие травмы на центральную нервную систему будет не столь разительным, дифференциальная реакция приборов центральной нервной системы на травму проявляется более отчетливо.

Вначале процесс парабииотизации охватывает малолабильные центры подкорковой области, а затем, если действие травмы не прекращается, он перебрасывается и на центры коры головного мозга. К этому следует добавить, что торможение коры при шоке — процесс весьма сложный и зависит не только от травмы как таковой, но и от других сопутствующих условий. Так, например, при болевом шоке, кроме потока ноцицептивных импульсов, отрицательное действие на кору будет оказывать гипотония, анемия и продукты тканевого распада.

Следовательно, торможение коры при этих условиях носит, по существу, вторичный характер и нарастает по мере углубления гипотонии и интоксикации. При таком подходе к пониманию механизма торможения рефлекторной деятельности центральной нервной системы, вопрос о функциональном состоянии коры головного мозга при шоке приобретает большое принципиальное значение не только с общебиологической, но и с практической точки зрения.

Наблюдения показывают, что при обратимых формах торможения коры головного мозга, когда сознание у больного сохранено, предсказание всегда будет благоприятным даже при значительном торможении подкорковых вегетативных центров, если судить о глубине их торможения по степени снижения кровяного давления. И наоборот, если торможение коры при шоке зашло слишком далеко и приобрело малообратимый или необратимый характер (потеря сознания), предсказание всегда будет сомнительным даже в том случае, когда кровяное давление будет достаточно высоким.

Из этого следует, что при разработке рациональных мер профилактики и терапии шока наши усилия должны быть направлены прежде всего на повышение функциональной лабильности коры головного мозга, а также симпатических центров подкорковой области. А если шок уже наступил, то усилия врача должны быть направлены на восстановление функциональной дееспособности коры и сопряженных с ней подкорковых симпатических центров.

Таким образом, экспериментальный анализ патогенеза шоковых реакций приводит нас к выводам, которые имеют не только общебиологическое, но и практическое значение.

1. Широко распространенное представление о том, что охранительное торможение больших полушарий головного мозга при чрезвычайных условиях (наркоз, шок) начинается с пер-

вичного запредельного торможения коры головного мозга, ошибочно и фактически необосновано.

2. Сравнительный анализ реактивности различных отделов центральной нервной системы с позиций исторического метода, а также экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при охранительном торможении больших полушарий головного мозга процесс парабиотизации начинается прежде всего на подступах к коре в малолабильных центрах промежуточного мозга и, в частности, в центрах ретикулярной формации мозгового ствола. Кора головного мозга, как наиболее совершенное и высоколабильное образование центральной нервной системы, в то же время и наиболее устойчивый ее отдел. Она является «последней укрепленной позицией организма и при неблагоприятных условиях (шок, наркоз), теряет свою функциональную дееспособность только в период агонии» (Г. Е. Батрак, 1950, 1954, 1955, 1957).

3. В механизме шоковых реакций ведущее значение имеет первичное торможение малолабильных центров промежуточного мозга и ретикулярной формации с последующим вовлечением в процесс парабиотизации и коры головного мозга. Тяжесть шоковой реакции и прогноз будут определяться в каждый данный момент, в конечном счете, функциональным состоянием коры мозга и дыхательного центра.

4. При разработке рациональных мер профилактики шока усилия врача должны быть направлены на повышение функциональной дееспособности подкорковых центров, а также на укрепление коры головного мозга. Если шок уже наступил, меры лечения должны быть направлены на восстановление функциональной дееспособности вазомоторных центров и кровяного давления, а также на укрепление коры головного мозга с целью повышения ее выносливости и ограждения ее от дальнейшего вовлечения в процесс парабиотизации, чтобы тем самым предупредить переход ее в состояние запредельного торможения.

На основе многолетней клинической практики, а также опыта советской медицины, накопленного во время Великой Отечественной войны (1941—1945), в настоящее время разрабатываются комплексные методы профилактики и терапии шока, предусматривающие:

1. Мероприятия, направленные на прекращение доступа потока раздражения от раневой области к центральной нервной системе, и мероприятия, понижающие реакцию организма раненого на раздражения, как связанные непосредственно с травмой, так и на дополнительные воздействия. В соответствии с этим рекомендуется: покой, новокаиновая блокада нервных проводников, применение морфина и наркотиков, алкоголя, противошоковых растворов.

2. Мероприятия по ликвидации шоковых расстройств должны быть направлены, главным образом, на устранение нарушений центральной регуляции функций организма и на восстановление объема циркулирующей крови. С этой целью рекомендуют переливание крови, плазмы, кровезамещающих и противошоковых растворов, введение сердечно-сосудистых средств и гормонов.

3. Мероприятия, направленные на устранение моментов, predisposing к шоку. При этом имеются в виду борьба с кровопотерей, переохлаждением, интоксикацией; кормление, назначение витаминов и др.

В настоящее время многие средства и методы профилактики и терапии шока применяются эмпирически, без достаточного теоретического обоснования. Это касается как выбора, так и рецептуры противошоковых средств.

Во время Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. были рекомендованы перманентные внутривенные вливания физиологического раствора и раствора глюкозы с эфедрином (А. Ф. Лепукалн, 1938; Б. В. Петровский).

В. И. Попов (1953) указывает, что наиболее эффективными противошоковыми растворами оказывались те, которые содержали в своем составе вещества, обладающие способностью воздействовать на нервную систему: спирт, бром, морфин и другие (растворы Г. Д. Образцова, В. И. Попова, И. Р. Петрова, П. С. Сельцовского, Э. А. Асратяна и др.).

При этом следует подчеркнуть, что на всех этапах оказания помощи раненому и, в частности, шоковым больным, начиная от ПМП и до тыловых госпиталей, в комплексе фармакотерапевтических средств, применяемых против шока, на первом месте стоит морфин.

Об успешном применении морфина в качестве средства профилактики и терапии шока пишут военные хирурги как прошлых войн, так и последней Отечественной войны.

Так, например, С. Бинц (1893), обобщая свои наблюдения, основанные, в частности, на опыте франко-прусской войны, пишет: «Вечером 16 августа 1870 года я получил с поля сражения при Резонвилле (около Меца) более 180 раненых, в том числе около половины с тяжелым «ранением», для помещения их в моем полевом лазарете, устроенном в церкви. Они были доставлены на телегах к церковному крыльцу, где их нужно было снять с повозок и перенести наверх на носилках, для того, чтобы поместить их в церкви в высшей степени примитивным образом. Я заранее сообразил насколько будет затруднительно и в особенности болезненно для раненых это снятие с телег, перенесение вверх по лестнице и укладывание на койки, а поэтому велел приготовить 200 куб. сантим. однопроцентного раствора морфия. Каждому раненому вводили 1 куб. сантим. или,

в случае надобности, 1,5 шприца. После этого мы выжидали 10 минут и только затем снимали больного с телеги, относили его наверх и укладывали на койку. В результате этих впрыскиваний получилось то, что ни один из раненых не испытывал при этой переноске никакой боли и, что первая, вероятно, самая трудная ночь после ранения прошла очень спокойно. Благодаря этому больные, во всяком случае, в значительной мере сохранили способность своего организма к противодействию».

Крупнейший отечественный хирург Р. Р. Вреден на основании опыта русско-японской войны также рекомендует применять при лечении шоковых больных обезболивающие и наркотические средства и в первую очередь «впрыскивание оглушающих доз морфина», т. е. не менее 0,015 за раз.

Во время Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. морфин также широко применялся как противошоковое средство на самых первых этапах медицинской помощи раненым.

Так, например, Б. А. Самоткин (1953) указывает, что больным с ранениями в голову «на ПМП проверяли или вновь накладывали повязки на голову, проверяли правильность наложения шин, если одновременно имелось ранение конечностей, а также проводились по показаниям противошоковые мероприятия (морфин, алкоголь, средства возбуждения деятельности сердечно-сосудистой системы и дыхания)».

О том же говорят В. А. Никольский (1953) и П. Н. Николаев (1944). Если учесть возможность длительных перевозок раненых, то при введении морфина перед длительной эвакуацией, в особенности раненым, которым не производилась хирургическая обработка ран, необходимо добиться как можно более продолжительного эффекта. На Волховском фронте с успехом было испытано предложенное А. С. Чечулиным применение «морфинного депо». В шприц набирается 2—3 мл морфина и 6—7 мл крови, а затем вводится под кожу.

Большие количества морфина могут применяться при явлениях шока с резко выраженными нарастающими болями (ожоги) и при черепно-мозговых ранениях, сопровождающихся значительным возбуждением, а при наркозе большие дозы опасны (А. Л. Стуккей, 1953).

С этими данными гармонируют экспериментальные исследования Б. А. Айдарханова (1951). Опытами на собаках ему удалось показать благотворное влияние морфина на высшие нервные центры, которые при шоке находятся в состоянии истощения.

Внутривенное введение морфина широко применялось при легких и средних формах шока. Так, например, С. Д. Волова (1946) указывает, что в дни прорыва блокады Ленинграда, когда на медицинские пункты и в госпитали поступало много раненых, она широко применяла, с целью ускорения насту-

пления эффекта, внутривенное введение морфина (1—2 мл 1% раствора). При таком способе введения морфина у больных отмечалось в первый момент головокружение, затем наступала анестезия, общая вялость, но сна не было. Спустя 1—2 минуты больным можно было производить манипуляции, которые при обычных условиях болезненны и могут вызывать шоковые реакции: снятие шин, промывание ран и т. д. На этом фоне 602 раненых подвергались наркозу с использованием хлорэтила, эфира, гексенала и местноанестезирующих средств с целью проведения сложных и продолжительных операций. При этом автор отмечает, что при внутривенном введении морфина к наркозу нужно приступать не позднее чем через 15—20 минут. Введение наркотиков в более поздние сроки не дает желаемого эффекта.

Противопоказаниями к введению морфина являются все повреждения со значительными разрушениями черепа и мозга, сопровождающиеся затруднением дыхания, а также тяжелый шок с пониженным кровяным давлением ниже 80 мм Hg.

В качестве противошокового средства морфин применяется и в обыденной клинической практике (Л. И. Бубличенко).

Вместе с тем, следует сказать, что применение морфина в качестве противошокового средства теоретически малообосновано и носит эмпирический характер. При шоке он используется как непревзойденное болеутоляющее средство. Практически такая мотивировка вполне оправдана, если учесть, что снятие болевых ощущений у раненого как основных раздражителей превратилось из вспомогательного для хирургического лечебного мероприятия в профилактическое и лечебное, направленное против самой сущности шокового состояния (С. С. Гирголав, 1953).

Однако справедливым представляется и то, что эмпирическое применение морфина, как и других препаратов, без знания механизма их действия, может повести к шаблону, с присущими ему ошибками и осложнениями. Нужно иметь в виду, что реакция организма на действие морфина зависит от его видовых особенностей, а также от уровня развития и функционального состояния центральной нервной системы в каждый данный момент (Г. Е. Батрак, 1957, 1961).

В литературе накопилось уже немало фактов, свидетельствующих о том, что морфин в малых дозах ведет себя по отношению к центральной нервной системе как стимулятор, повышая функциональную дееспособность, особенно таких ее высоколабильных образований, как кора головного мозга и некоторые другие центры (Крепелин — Krapelin, 1892; Крепакс и Инфантеллина — Р. Серах а. Ф. Infantellina, 1955, 1956; Г. Е. Батрак и С. И. Хрусталева, 1956; Е. Т. Зленко, 1961; Л. Н. Синицын, 1961, 1962, и др.).

На этом основании можно полагать, что противошоковое действие морфина, в частности при травматическом шоке, объясняется его способностью поднимать функциональную лабильность центров подкорковой области и коры головного мозга, а тем самым и их устойчивость как по отношению к травме, так и к другим неблагоприятным условиям (Г. Е. Батрак, 1957). В пользу такого представления свидетельствует успешное применение в качестве противошоковых средств классических стимуляторов, таких, например, как эфедрин в виде 5% раствора, кофеин в виде 10% раствора, а также камфоры, которая вводится в масляном растворе (Ф. М. Плоткин, 1955).

Прямые доказательства правильности такого представления были получены В. И. Виноградовым, П. К. Дьяченко и А. Н. Разумеевым (1960), которые опытами на кроликах показали, что защитное действие морфина по отношению к ноцицептивным раздражениям действительно связано с его лабилизирующим влиянием на центры коры и подкорковой области головного мозга.

Эти наблюдения еще раз убеждают в том, что ноцицептивные болевые раздражения вызывают в центрах подкорковой области катодическую депрессию как первичный очаг шоковой реакции, а, морфин, наоборот, противодействует угнетению этих центров, повышая в то же время функциональную лабильность коры головного мозга, а тем самым ее тормозную функцию и устойчивость. Такой характер действия морфина на большие полушария головного мозга полностью соответствует изложенному нами представлению о патогенезе шоковых реакций, а также принципам профилактики и терапии шоковых состояний.

В последнее время в литературе появляются все новые и новые данные, расширяющие наши представления о фармакодинамических свойствах морфина, а тем самым и понимание механизма его благотворного действия в качестве противошокового средства.

Наблюдения Эллиота (T. R. Elliot, 1912), Насмича (P. A. Nasmyth, 1948), Эванса, Насмича и Стюарта (A. G. Evans, P. A. Nasmyth a. H. X. Stewart, 1952) и др. показали, что введение в организм морфина сопровождается повышением секреции адреналина. С другой стороны, Фогт (1944) на основании опытов утверждает, что адреналин стимулирует секрецию гормонов коры надпочечников. На это указывают также исследования Лонга и Трая (C. N. H. Long a. E. Y. Tsy, 1945), Насмича (1950) и Джеррита (Y. G. Jarrett, 1951). Адреналин и гормоны коры надпочечников хорошо известны как естественные лабильзаторы коры и других приборов центральной нервной системы. Нужно полагать, что, по-видимому, они выступают в механизме противошокового действия морфина как его синергисты.

Таким образом, при введении морфина с профилактической целью мы повышаем функциональную дееспособность жизненно важных образований центральной нервной системы и тем самым ее устойчивость к действию ноцицептивных раздражений, а при введении его с терапевтической целью при шоке имеется в виду «осторожное, постепенное снятие явлений застойного чрезмерного инертного торможения, другими словами, растормаживающая терапия» (А. Г. Иванов-Смоленский).

Разумеется, если лабильность коры во время шока будет сильно подорвана, то морфин может вызвать не положительное, а отрицательное действие.

IX

МОРФИН И НАРКОЗ

В настоящее время можно считать бесспорным, что наркоз представляет собою частную форму системного торможения рефлекторной деятельности центральной нервной системы организма, когда малолабильные центры подкорковой области в соответствии с градиентом лабильности то раньше, то позже впадают в состояние торможения или парабноза, в то время, как высоколабильные образования — центры дыхания, кора головного мозга и др. — еще сохраняют свою функциональную дееспособность, обеспечивая компенсаторно-приспособительные реакции организма, а тем самым и выносливость животного или человека к самим наркотикам и к операционной травме (Г. Е. Батрак, 1950, 1954, 1955, 1956, 1957). Такая концепция наркоза может служить рациональной основой для разработки самой проблемы наркоза и изыскания практических методов обезболивания.

В согласии с предложенной нами концепцией, задача врача-наркотизатора во время оперативного вмешательства состоит в том, чтобы с одной стороны, изыскать и использовать средства для подавления болевой чувствительности и рефлекторных реакций организма, а с другой — применить препараты для стабилизации и стимуляции тех отделов и приборов центральной нервной системы, которые обеспечивают компенсаторно-приспособительные реакции организма в условиях неблагоприятной среды.

Известно, что из группы наркотиков жирного ряда наибольшее распространение получил эфир. При действии эфира как протоплазматического яда на центральную нервную систему дифференциальная реакция различных ее отделов будет проявляться в пределах определенного отрезка времени, а затем сглаживаться. Благодаря этому в условиях чистого эфирного наркоза процесс парабнотизации довольно скоро охватывает не только малолабильные образования центральной нервной системы, но и высоколабильные ее приборы, приближая тем самым всю живую систему к тому критическому порогу, за которым наступает паралич жизненно важных компенсаторно-приспособительных механизмов и смерть организма.

Это в свое время было подмечено еще Н. И. Пироговым (1849), который указывал, что «от того вида анестезии, в кото-

ром бывает уничтожена или значительно ослаблена рефлекторная деятельность, до смерти один только шаг».

В связи с этим возникла необходимость в разработке таких методов наркоза, которые позволили бы достигнуть желаемой глубины анестезии при одновременном расширении границ терапевтического действия эфира, т. е. сохранения деятельности компенсаторно-приспособительных механизмов организма. В этом плане были испробованы самые разнообразные комбинации эфира с другими веществами.

В свое время А. М. Филомафитским было установлено, что при использовании в качестве основного наркотика паров эфира его необходимо разбавлять воздухом, т. е. кислородом. В противном случае быстро развивается асфиксия и наступает смерть. Влияние кислорода на широту терапевтического действия эфира было подтверждено и более поздними наблюдениями (Лигнер — Liegner, 1910; Шмидт и Давид — Schmidt u. David, 1911; Гремен — Gramen, 1922). Прибавка к вдыхаемому наркотику углекислоты, наоборот, ускоряет наступление наркотического сна (Гендерсон — Henderson, 1926; Дзиалочинский — Dzialoszynski, 1927). При этом нужно быть крайне осторожным и избегать всякой хотя бы и легкой аноксемии и цианоза (Гендерсон — Henderson, 1915). Были предложены и другие методы: комбинация эфира с нелетучими наркотиками (Корбер и Ленгле — Körber u. Lendle, 1929; Фогт — F. Vogt, 1929 и др.), смесь эфира с алкоголем, хлороформом (Мейер и Готлиб, 1940 и др.). Такие смеси рекламировались как менее опасные в отношении отравления сердца и дыхательного центра. Практика показала, что такое обезболивание наносило большой вред, особенно в руках беспечных и малоподготовленных врачей.

Больше того, экспериментальные наблюдения показали, что алкоголь, например, в этих смесях играет роль только разбавителя (Филене и Биберфельд — W. Filene u. J. Biberfeld, 1906; Гольц — Holtz, 1929), а эфир и хлороформ в смеси не проявляли потенцирующего действия, но давали только простую сумму частных эффектов (Шторм Ван Леевен — Storm Van Leeuwen, 1916).

Первые действительные успехи в этом направлении были достигнуты при комбинированном применении эфира или хлороформа с морфином. Так, например, Клод Бернар (1863) после пробуждения собаки от хлороформного наркоза ввел ей под кожу 0,05 г морфина. В результате животное снова заснуло. При изменении порядка введения препаратов, т. е. при первичном введении морфина, он установил, что для достижения состояния наркоза требуется значительно меньше хлороформа, а наркоз наступает без выраженного возбуждения. В этом же году Нусбаум (Nussbaum, 1863) применил такую же комбинацию морфина с хлороформом в клинике при удалении

опухоли. Наблюдения Клода Бернара и Нусбаума подтверждены в условиях эксперимента Д. Моловым (1876).

Позци (Pozzi, 1897) также отмечает, что при таком способе наркоза удастся избежать обморока, тошноты, возбуждения, а также снизить расход эфира и, следовательно, уменьшить опасность отравления при длительных операциях.

Людвиг (Ludewig, 1903), Маделунг (W. Madelung, 1910), В. Д. Брант (1911) и др. сообщают о положительном влиянии морфина на течение наркоза при сочетании его с атропином и скополамином. Нобель и Ротбергер (Nobel u. Rothberger, 1914) указывали, что рефлекторную остановку сердца, которая может наступить в начале наркоза, можно предотвратить предварительным введением 0,0005 атропина, а остановку дыхания — профилактическим применением морфина (0,01—0,02). Результаты этих наблюдений подтверждаются исследованиями С. А. Смирнова (1926), который в условиях эксперимента показал, что предварительное введение животным морфина снижает процент неудач при эфирно-масляном наркозе. Интересно отметить, что при введении морфина автору удалось получить наркоз в 78,6% случаев и, наоборот, без морфина наркоз не наступал в 81,3% случаев. Момент потенцирования во время морфийно-эфирного наркоза отмечают также Е. В. Гублер (1954), А. А. Тертерян (1926), В. Бетцнер (W. Baetzner, 1963) и др.

Морфин оказывает потенцирующее действие и по отношению к другим снотворным и наркотическим средствам. Так, например, небольшие дозы морфина со скополамином, по данным Грауса (Grauss), Кренига (D. Krönig, 1908), Биоркенгейма (Biorkenheim, 1911), можно успешно применять с целью обезболивания родов, но при этом нужно соблюдать чрезвычайную осторожность, а именно: скополамин распределить на несколько инъекций и вводить по 0,3—0,6—1,0 мг, а морфина — не больше 0,01 г.

По данным Нея (Neu, 1910), Эша (Esch, 1912), морфин может потенцировать наркотическое действие и закиси азота. Ряд исследователей и, в частности, Герман (L. Hermann, 1874) указывает, что при использовании в качестве наркотика одной закиси азота, никогда не удастся достигнуть глубокого наркоза и полного обезболивания. Чтобы провести большую операцию, закись азота необходимо дополнять парами эфира (Калишке—W. Kalliske, 1930; Шмидт—H. Schmidt, 1928, 1929). Но если вместо эфира больному ввести морфин со скополамином, то последующее введение закиси азота вызовет достаточную глубину наркоза и обезболивания даже при длительных и тяжелых оперативных вмешательствах. Благоприятное действие морфина было отмечено и при других видах наркоза, в частности, при гексеналовом и гедоналовом (А. Т. Сидорченко, 1913;

Коглер—H. Kohler, 1928; Бетцнер—N. Baetzner, 1935, И. С. Жоров, 1940, и др.).

С большим успехом морфин применяется с давних пор как средство премедикации. С этой целью он вводился обычно подкожно, а в срочных случаях — в вену (Д. М. Меркулов, 1942; А. С. Федореев, 1943; Н. И. Негнибеда, 1943; И. Е. Мацуев, 1944; Клионский, 1944; С. Д. Волова, 1946; Б. П. Бордаков, 1955). Однако внутривенное введение морфина, нередко применявшееся во время войны, широкого распространения не получило.

С. Д. Волова (1946) указывает, что при оперативном вмешательстве под морфийно-эфирным и морфийно-хлорэтиловым наркозом сон наступает быстрее. Судорожные явления, характерные для хлорэтилового наркоза, в случае предварительного введения морфина отсутствовали. Не было также ни тошноты, ни рвоты, за исключением единичных случаев, когда рвота наступала во время пробуждения от эфирного наркоза. Из 481 возбуждение отмечалось только у 28 больных. На фоне морфина гексенал не вызывает нарушения дыхания, чего обычно боятся хирурги.

В противоположность этим данным отдельные авторы, наоборот, считают, что морфин, введенный до наркоза, отрицательно влияет на течение наркотического сна (И. С. Баккал, 1922; И. И. Ефет, 1939), В. Аншютц (W. Anschütz, 1933), Шпехт (K. Specht, 1933), Гольтерман (Holterman, 1933) и др. также возражают против применения морфина перед дачей гексенала, основываясь на том, что при такой комбинации наблюдается кумулятивный эффект.

Однако в лабораторной и клинической практике морфийно-эфирный наркоз как вид усыпления животных и человека прочно вошел в обиход и обычно называется просто эфирным наркозом. Морфин при этом рассматривают, как успокаивающее и анальгезирующее средство, введение которого, с одной стороны, уменьшает двигательное возбуждение организма, а с другой — потенцирует анальгезирующее действие эфира. При такой трактовке роли морфина в механизме комбинированного морфийно-эфирного наркоза оставался открытым вопрос о способности морфина повышать широту терапевтического действия эфира.

Опытами на белых мышах в нашей лаборатории было установлено, что предварительное введение животным морфина в 86% случаев повышает их переживаемость в условиях эфира в среднем на 20 мин. (Г. Е. Батрак и С. И. Хрусталева, 1956).

Аналогичные результаты были получены на крысах при изучении влияния морфина на выносливость животного к хлороформу. Эти наблюдения показали, что в механизме морфийно-эфирного наркоза морфин как корковый раздражитель увели-

чивает широту терапевтического действия эфира и хлороформа. Если это предположение правильно, то такой же эффект мы должны наблюдать и при введении животным других стимуляторов коры головного мозга. В качестве коркового стимулятора при тех же условиях опыта был использован первитин.

Реакция мышей, получавших до введения эфира первитин, в принципе напоминает реакцию животных, которым вводился морфин, с той лишь разницей, что устойчивость морфийных животных по отношению к эфиру была выражена отчетливее, чем у мышей, получавших первитин.

Если учесть, что первитин является типичным стимулятором коры головного мозга, повышающим ее функциональную дееспособность, можно допустить, что такое же действие оказывает и морфин. Если это предположение верно, у животных со слабо развитой корой такой эффект должен или вовсе отсутствовать или проявляться слабее.

Наблюдения на голубях показали, что при этих условиях морфин не только не увеличивает широту терапевтического действия эфира, но выступает как его синергист, ускоряя в 72% случаев гибель животных в среднем на 16,2 мин. Аналогичные результаты были получены и на фоне первитина. При этом первитин действует слабее, чем морфин. Возможно, здесь имеет значение дозировка препаратов. Для выяснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Эти опыты послужили основанием для предположения, что устойчивость животных к эфиру определяется уровнем развития и функциональным состоянием коры головного мозга. Это предположение было подтверждено опытами на собаках в онтогенезе (Г. Е. Батрак, А. Г. Доронин, 1961). Наши наблюдения показали, что реакция животных на эфир на фоне морфина в различные возрастные периоды оказалась неодинаковой.

Так, реакция щенков одно-, двухнедельного возраста при использовании морфийно-эфирного наркоза существенно отличалась от того, что мы видели в условиях применения одного эфира. Фаза ложного возбуждения при этих условиях наблюдалась только в половине случаев и была более короткой (в среднем 8 мин.), а засыпание наступало значительно быстрее (в среднем через 34 мин.). В период возбуждения частота дыхательных экскурсий и ритм сердечных сокращений постепенно замедлялись: дыхание до 200 экскурсий в минуту, а ритм сердца — до 83 ударов в минуту. Биоэлектрическая активность коры как у опытных, так и у контрольных щенков по мере углубления наркоза постепенно уменьшалась и спустя в среднем 40 мин. угасала полностью. Когда биоэлектрическая активность коры угасала, ритм дыхания составлял 18 экскурсий, а ритм сердца — 65 ударов в минуту.

При сопоставлении реакции на эфир одно-, двухнедельных щенков в различных условиях опыта можно видеть, что во время морфийно-эфирного наркоза прекращение дыхания и остановка сердца у них наступали несколько раньше, чем в условиях применения одного эфира. Дыхание прекращалось в среднем через 72 мин., а сердечная деятельность — через 90 минут.

Наглядное представление о различиях в течении эфирного и морфийно-эфирного наркоза у щенков одно-, двухнедельного возраста дает опыт от 25/V 1959 года (рис. 28). На рисунке видно, что в условиях морфийно-эфирного наркоза биоэлектрическая активность коры головного мозга угасала раньше, чем под влиянием одного эфира. В первом случае скорее наступила и остановка сердца. Следовательно, у щенков одно-, двухнедельного возраста морфин и эфир по отношению к приборам ЦНС и сердцу выступают как синергисты, ускоряя наступление паралича коры, дыхательного центра и сердца.

Щенки старшего возраста при тех же условиях вели себя иначе. После введения морфина щенкам одно-, двухмесячного возраста наступало явно выраженное успокоение. На ЭЭГ этому соответствует замедление ритма колебаний биопотенциала и появление медленных волн с относительно большой амплитудой.

При этом отмечается также значительное замедление ритма сердечных сокращений в среднем с 214 до 60—68 ударов в минуту. После дачи эфира фаза ложного возбуждения у этих щенков отсутствовала, а засыпание наступало в среднем через 21—23 мин. У щенков этой группы, как и в предыдущей, по мере углубления наркоза биоэлектрическая активность коры головного мозга также постепенно угасала и через 102—104 мин. от начала наркоза исчезала полностью. Дыхание прекращалось в среднем через 111—115 мин., а работа сердца — через 115—120 мин. от начала введения эфира.

Особенности реакции двухмесячных щенков в условиях эфирного и морфийно-эфирного наркоза иллюстрирует опыт от 8/I 1959 г. (рис. 29). На данном рисунке видно, что у щенков, получавших морфин, медленные волны на ЭЭГ еще до дачи эфира выражены отчетливо, а ритм сердечных сокращений резко замедлен. После начала эфирования у опытных щенков медленные волны нарастают, в то время, как у контрольных во время фазы возбуждения они почти исчезают, а амплитуда быстрых волн увеличивается. При углублении наркоза угасание биоэлектрической активности коры головного мозга и остановка сердца у контрольного щенка наступили раньше, чем у опытного.

Таким образом, предварительное введение морфина животным с хорошо развитой корой головного мозга повышает их

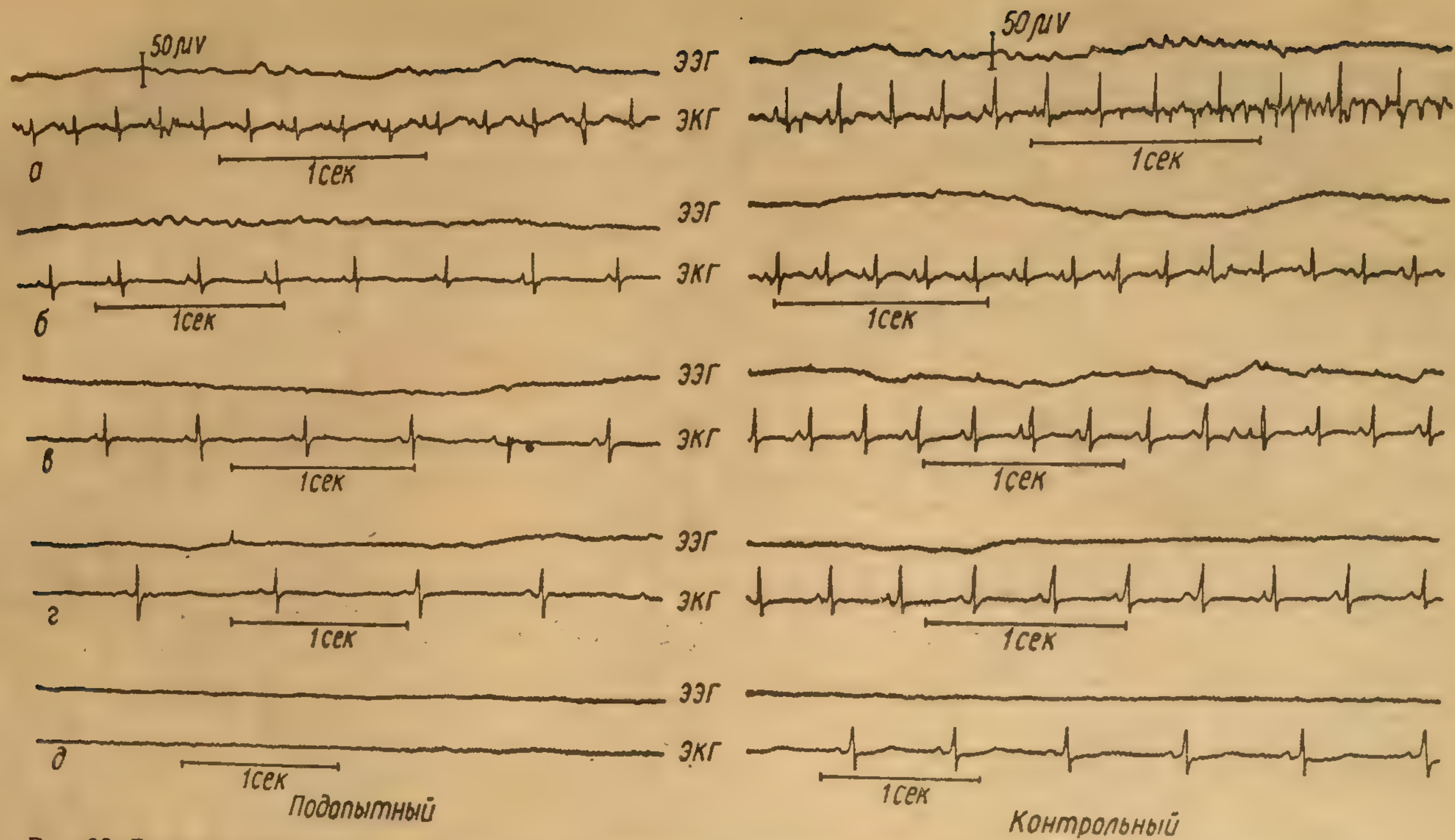


Рис. 28. Влияние морфина на выносливость к эфиру щенков двухнедельного возраста. Опыт 25/V 1959 г. Вес щенков 230 г. Условные обозначения:

а) 11 час. 20 мин. — исходное состояние; 11 час. 20 мин. 30 сек. подопытному щенку введен морфин — 10 мг/кг; б) 11 час. 25 мин. — подопытный щенок после дачи эфира дремлет, контрольный щенок периодически скулит, движется; в) 11 час. 35 мин. оба щенка в состоянии наркоза; г, д) 11 час. 55 мин. — 12 час. 45 мин. — углубление наркоза. ЭЭГ, ЭКГ.

Рис. 28. Влияние морфина на выносливость к эфиру щенков двухнедельного возраста. Опыт 25/V 1959 г. Вес щенков 230 г. Условные обозначения

а) 11 час. 20 мин. — исходное состояние; 11 час. 30 мин. — подопытному щенку введен морфин — 10 мг/кг; б) 11 час. 35 мин. — подопытный щенок после дачи эфира дремлет, контрольный щенок в состоянии наркоза; в) 11 час. 55 мин. — 12 час. 5 мин. — углубление наркоза

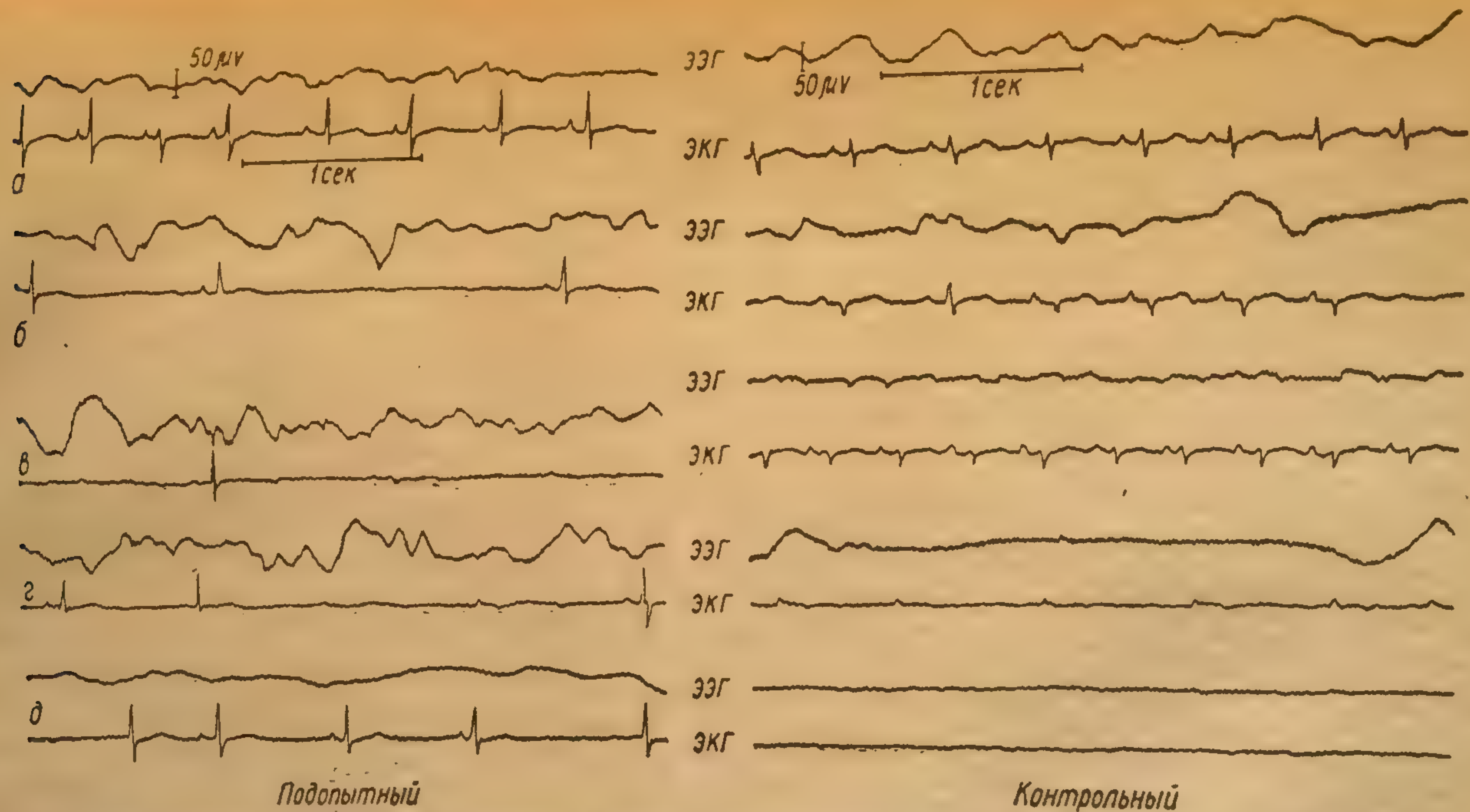


Рис. 29. Влияние морфина на выносливость к эфиру щенков восьминедельного возраста. Опыт 8/I 1959 г. Вес щенков 1,6 кг. Условные обозначения:

а) 11 час. 00 мин. — исходное состояние, б) 11 час. 05 мин. был введен морфин — 10 мг/кг; в) 11 час. 30 мин., спустя 20 мин. после дачи эфира, подопытный щенок в состоянии наркоза, а у контрольного щенка фаза возбуждения; г, д) 11 час. 40 мин. — 12 час. 10 мин. — углубление наркоза. ЭЭГ, ЭКГ.

устойчивость к эфиру. Эти данные гармонируют с наблюдениями В. Д. Розановой (1962).

При этом следует отметить, что морфин сам по себе влияет на кору головного мозга неодинаково, в зависимости от степени ее созревания. У щенков одно-, двухнедельного возраста, обладающих слаборазвитой корой, морфин, подобно эфиру, подавляет и без того слабо выраженную биоэлектрическую активность. У щенков двух-, трех- и четырехмесячного возраста морфин вызывает резко выраженное усиление биоэлектрической активности коры с появлением на ЭЭГ медленных колебаний биопотенциалов с высокой амплитудой.

Приведенные нами факты дают основание полагать, что на различные отделы больших полушарий головного мозга взрослого животного морфин действует неодинаково. По отношению к малолабильным подкорковым образованиям он выступает как синергист эфира, способствуя переходу их из состояния возбуждения в состояние катодической депрессии, а при действии на высоколабильные приборы ЦНС, как например, кору головного мозга, дыхательный центр и центры блуждающих нервов, он выступает как стимулятор, повышая их устойчивость к эфиру. Этим, по-видимому, и объясняется тот хорошо известный в литературе факт, что у высокоразвитых животных и человека морфин, с одной стороны, облегчает и углубляет наркотическое действие эфира, а с другой — увеличивает широту его терапевтического действия.

Способность морфина повышать функциональную дееспособность коры головного мозга во время эфирного наркоза в свое время была замечена еще Гитцигом (E. Hitzig, 1874), который указывает, что во время морфинно-эфирного наркоза средней глубины возбудимость двигательной зоны коры заметным образом не меняется.

Стабилизация коры головного мозга под влиянием морфина связана отчасти с его способностью смягчать угнетение окислительных процессов, наступающее под влиянием наркотиков.

Так, например, наши наблюдения показали, что при внутривенном введении гексенала из расчета 0,02—0,07/кг потребление кислорода во всех изучаемых участках мозга снижалось. Степень снижения тканевого дыхания была выражена неодинаково в различных отделах мозга. Так, в корковой части зрительного анализатора потребление кислорода снижалось в среднем со 138,6 мл кислорода до 125,6 мл (—9,3%), в корковой части слухового анализатора со 114 до 112 мл (—1,5%), в зрительном бугре — с 94,2 до 87 мл (—7,4%) и в продолговатом мозгу — с 46,3 до 40,6 мл (—12%).

При комбинированном морфинно-гексеналовом наркозе потребление кислорода в различных отделах мозга оказалось несколько выше, чем при чистом гексеналовом наркозе. Так, в

корковой части зрительного анализатора потребление кислорода было выше в среднем на 10,4%, в корковой части слухового анализатора — на 2,3%, в зрительном бугре — на 4% и в продолговатом мозге — на 18,2%. На основании полученных результатов можно сделать заключение, что при морфийно-гексеналовом наркозе морфин играет роль буфера, смягчающего дей-

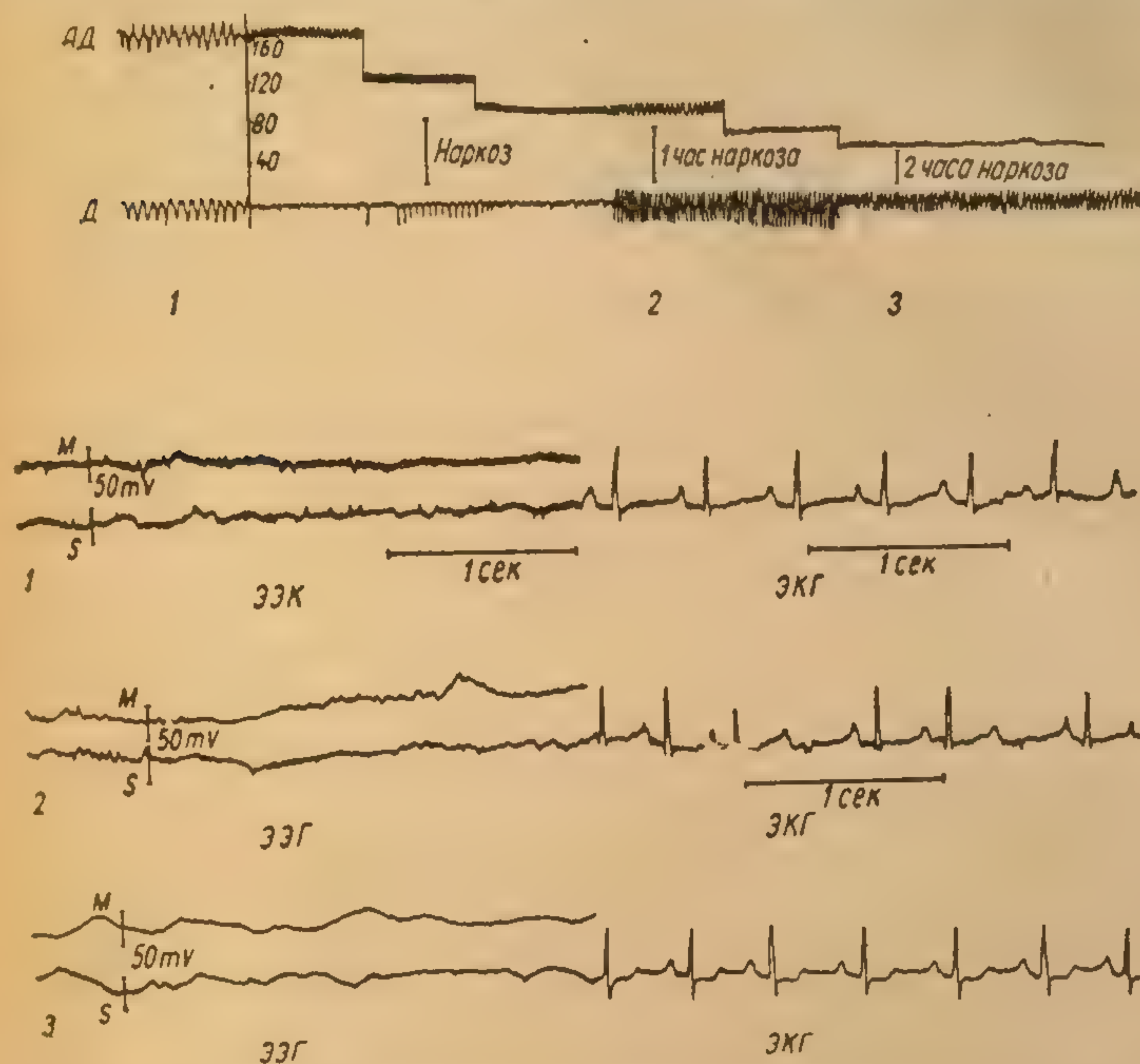


Рис. 30. Влияние морфина на выносливость к эфиру взрослых собак. Опыт 21/II 1961 г. Собака, самец, вес 16 кг (контроль). Условные обозначения: АД — артериальное давление; Д — дыхание; ЭЭГ: М — моторная; S — сенсорная зоны; ЭКГ. 1 — исходное состояние, 2 — первый час наркоза, 3 — второй час наркоза (эндотрахеальный эфир-кислородный наркоз).

ствие гексенала на потребление кислорода тканями мозга. При этом следует отметить, что между потреблением кислорода тканями мозга и глубиной наркоза строгого параллелизма не отмечается.

С этими данными гармонируют исследования П. Ф. Крышень (1961), которые показали, что в условиях морфийно-эфирного наркоза животные обнаруживают большую выносливость по отношению к эфиру, чем при чистом эфирном наркозе. При этом оказалось, что изменения ЭЭГ, артериального давления,

дыхания и работы сердца под влиянием эфира на фоне морфина проявляются в значительно меньшей степени, чем при действии одного эфира (рис. 30, 31).

Компенсаторные реакции со стороны крови — гипергликемия, эозинофилия, повышение содержания общего белка — под влиянием эфира на фоне морфина проявлялись более отчетливо

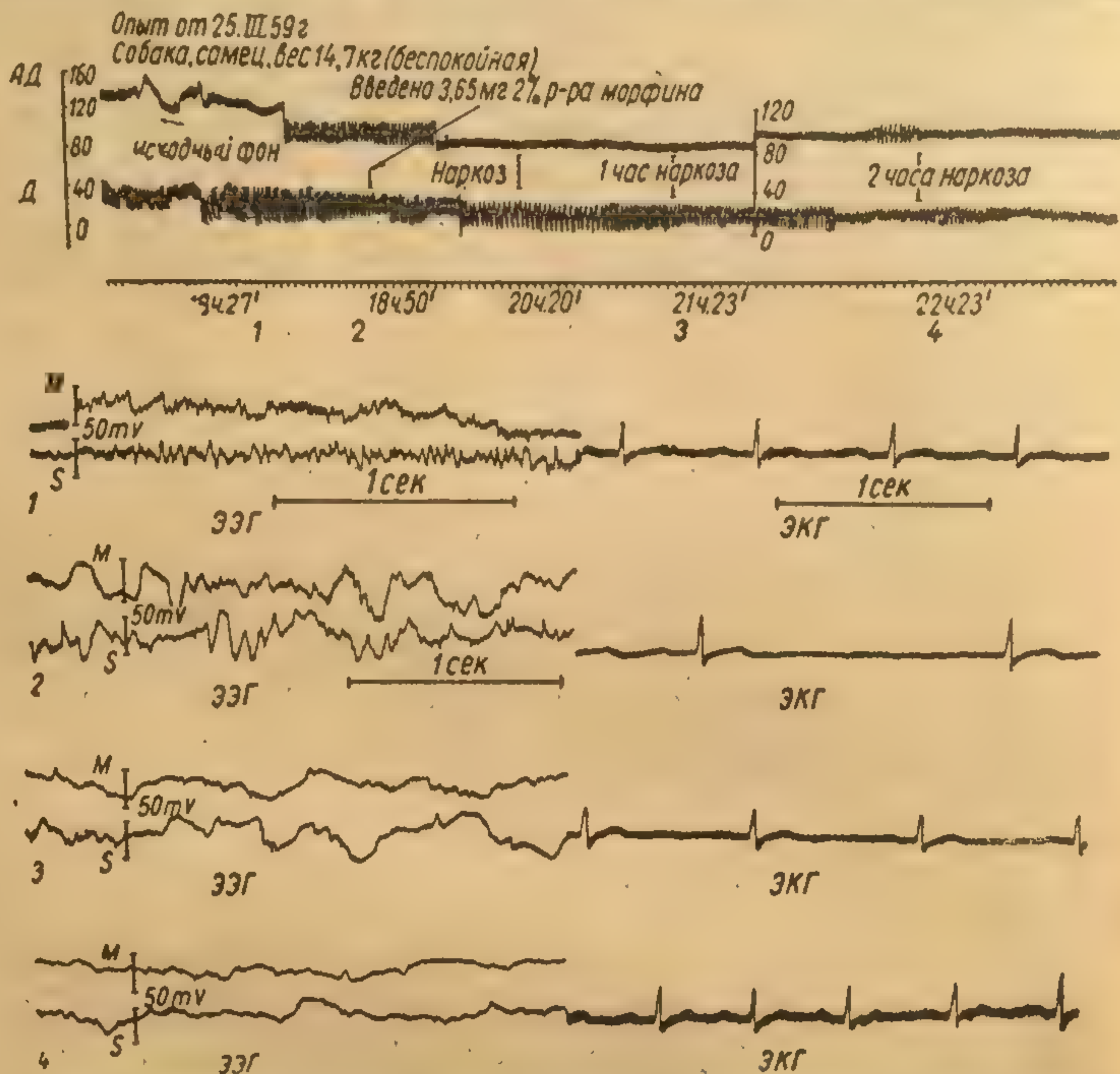


Рис. 31. Влияние морфина на выносливость к эфиру взрослых собак. Опыт 25/III 1959 г. Собака, самец, вес 14,7 кг (опытный). Условные обозначения: АД — артериальное давление; Д — дыхание, ЭЭГ, ЭКГ. 1 — исходное состояние; 2 — под кожу введен морфин 5 мг/кг; 3 — первый час наркоза; 4 — второй час наркоза (эндотрахеальный эфирно-кислородный наркоз на фоне морфина).

и были более стабильными, чем в условиях чистого эфирного наркоза. Уровень калия и кальция в условиях трехчасового морфийно-эфирного наркоза прогрессивно падает с одновременным уменьшением вязкости крови. При чистом эфирном наркозе эти изменения проявляются в меньшей степени. Со стороны красной крови существенных отличий не наблюдалось.

Правда, стабилизирующее действие морфина на ЦНС и другие функции организма проявляется у животных неодинаково.

У собак, которые были возбудимыми, это влияние было выражено в большей степени и, наоборот, у спокойных животных оно было слабее.

Раннее уплощение медленного ритма колебаний биотоков коры, прогрессивное падение артериального давления и уменьшение амплитуды дыхательных экскурсий, слабо выраженная гипергликемия, исчезновение эозинофилов из периферической крови и некоторые другие изменения, по данным П. Ф. Крышень, являются неблагоприятными симптомами, свидетельствующими о слабости защитно-приспособительной реакции организма и пониженной выносливости животных в условиях морфийно-эфирного наркоза.

Особенно интересны и убедительны данные при изучении влияния морфина на выносливость животных к эфиру в условиях гипоксии. При этом в качестве показателей учитывалось время переживания коры головного мозга и сердца. Наблюдения проводились по методике, разработанной в нашей лаборатории Е. В. Поповой (1961).

Функциональное состояние коры головного мозга и работа сердца контролировались с помощью осциллографа; кровяное давление — манометром Людвига, дыхание поддерживалось искусственно с помощью аппарата. Гипоксия создавалась наложением специальных зажимов на нижнюю и верхнюю вены с целью остановки кровообращения.

После наложения зажимов на полые вены артериальное давление падает, на ЭКГ появляются признаки нарушения проводимости и явления ишемии миокарда, уровень сахара в крови повышается, содержание общего белка крови снижается, уровень калия изменяется мало, тогда как количество кальция в крови увеличивается, вязкость и протромбиновый индекс почти не изменяются. Количество лейкоцитов несколько увеличивается, РОЭ возрастает. Отмечается некоторое увеличение количества эозинофилов. В остальном формула белой крови существенно не изменяется. Количество эритроцитов, процент гемоглобина и цветной показатель в большинстве случаев снижаются.

При этих условиях биопотенциалы коры головного мозга постепенно угасают и через некоторое время исчезают полностью. Наблюдения показали, что степень указанных изменений со стороны коры мозга и сердца при чистом эфирном и морфийно-эфирном наркозе, при прочих равных условиях, были неодинаковыми. У животных, находившихся в состоянии морфийно-эфирного наркоза, биоэлектрическая активность коры головного мозга после снятия зажимов восстанавливалась в два раза быстрее (3 мин.), чем у животных, получавших чистый эфир (6 мин.). Такая же зависимость наблюдалась и в отношении артериального давления. Гипергликемия при морфийно-эфир-

ном наркозе была выражена в большей степени, чем при чистом эфирном наркозе.

Красная и белая кровь на фоне морфина существенно не изменяется, тогда как при чистом эфирном наркозе количество эритроцитов, процентное содержание гемоглобина и цветной показатель уменьшаются. Изменения К, Са, вязкости и протромбинового индекса крови имеют одинаковую направленность.

Морфин повышает устойчивость животных к гипоксии и ускоряет процесс восстановления функциональной дееспособности коры головного мозга и сердца. Особенно показательны данные, характеризующие выживаемость животных при повторном наложении зажимов с целью гипоксии. Так, после первого зажатия при чистом эфирном наркозе погибло 50% животных, в то время, как при морфийно-эфирном наркозе—всего лишь 10% (табл. 6).

При вторичном наложении зажимов на полые вены у всех животных в условиях чистого эфирного наркоза наступил необратимый паралич коры головного мозга, в то время, как при морфийно-эфирном наркозе необратимые изменения в коре наступили только лишь в одном случае из девяти. В дальнейшем при морфийно-эфирном наркозе третье зажатие выдержало двое животных и четвертое — только одно животное (табл. 6). При этом изменения биоэлектрической активности коры головного мозга, артериального давления, биохимические и морфологические сдвиги в крови имели одинаковую направленность, как при первых двух зажатиях (П. Ф. Крышень, 1962).

Исследования П. Ф. Крышень показали, что выносливость животных к гипоксии в условиях морфийно-эфирного наркоза выше, чем при чистом эфирном наркозе и что время переживания при этих условиях определяется «упругостью коры голов-

Таблица 6

Средние показатели переживаемости животных при зажатии полых вен

| Зажатия | Экспозиция зажатий (в мин.) | Эндотрахеальный эфирно-кислородный наркоз (14 собак) | | | | Эндотрахеальный морфийно-эфирный наркоз (10 собак) | | | |
|---------|-----------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | | Количество животных | Скорость угасания биотоков коры (в мин.) | Скорость восстановления биотоков коры (в мин.) | Количество выживших животных после снятия зажимов | Количество животных | Скорость угасания биотоков коры (в мин.) | Скорость восстановления биотоков коры (в мин.) | Количество выживших животных после снятия зажимов |
| I | 1 | 14 | 14,7 | 5,3 | 7 | 10 | 10,2 | 3,1 | 9 |
| II | 4 | 7 | 6,0 | — | — | 9 | 10,1 | 9,0 | 8 |
| III | 6 | — | — | — | — | 8 | 7,4 | 2 | 2 |
| IV | 8 | — | — | — | — | 2 | 3,5 | 4 | 1 |
| V | 8 | — | — | — | — | 1 | 2 | — | — |

ном наркозе была выражена в большей степени, чем при чистом эфирном наркозе.

Красная и белая кровь на фоне морфина существенно не меняется, тогда как при чистом эфирном наркозе количество эритроцитов, процентное содержание гемоглобина и цветной показатель уменьшаются. Изменения К, Са, вязкости и протромбинового индекса крови имеют одинаковую направленность.

Морфин повышает устойчивость животных к гипоксии и ускоряет процесс восстановления функциональной дееспособности коры головного мозга и сердца. Особенно показательны данные, характеризующие выживаемость животных при повторном наложении зажимов с целью гипоксии. Так, после первого зажатия при чистом эфирном наркозе погибло 50% животных, в то время, как при морфинно-эфирном наркозе—всего лишь 10% (табл. 6).

При вторичном наложении зажимов на полые вены у всех животных в условиях чистого эфирного наркоза наступил необратимый паралич коры головного мозга, в то время, как при морфинно-эфирном наркозе необратимые изменения в коре наступили только лишь в одном случае из девяти. В дальнейшем при морфинно-эфирном наркозе треть зажатие выдержало двое животных и четвертое — только одно животное (табл. 6). При этом изменения биоэлектрической активности коры головного мозга, артериального давления, биохимические и морфологические сдвиги в крови имели одинаковую направленность, как при первых двух зажатиях (П. Ф. Крышень, 1962).

Исследования П. Ф. Крышень показали, что выносливость животных к гипоксии в условиях морфинно-эфирного наркоза выше, чем при чистом эфирном наркозе и что время переживания при этих условиях определяется «упругостью коры голов-

Таблица 6

Средние показатели переживаемости животных при зажатии полых вен

| Зажатия | Экспозиция зажатий (в мин.) | Эндотрахеальный эфирно-кислородный наркоз (14 собак) | | | | Эндотрахеальный морфинно-эфирный наркоз (10 собак) | | | |
|---------|-----------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | | Количество животных | Скорость угасания биотоков коры (в мин.) | Скорость восстановления биотоков коры (в мин.) | Количество выживших животных после снятия зажимов | Количество животных | Скорость угасания биотоков коры (в мин.) | Скорость восстановления биотоков коры (в мин.) | Количество выживших животных после снятия зажимов |
| I | 1 | 14 | 14,7 | 5,3 | 7 | 10 | 10,2 | 3,1 | 9 |
| II | 4 | 7 | 6,0 | — | — | 9 | 10,1 | 9,0 | 8 |
| III | 6 | — | — | — | — | 8 | 7,4 | 2 | 2 |
| IV | 8 | — | — | — | — | 2 | 3,5 | 4 | 1 |
| V | 8 | — | — | — | — | 1 | 2 | — | — |

ного мозга», т. е. ее способностью к восстановлению биоэлектрической активности после повторного наложения зажимов.

К сказанному следует добавить, что на фоне морфийно-эфирного наркоза оперативное вмешательство на грудной клетке не вызывает такой резкой деформации биотоков коры головного мозга, как при чистом эфирном наркозе.

Благотворное влияние морфина сказывается, в частности, и при таком серьезном нарушении, как лучевая болезнь. Наблюдения показали, что у животных, оперированных под морфийно-эфирным наркозом, в разгаре лучевой болезни осложнений было меньше, чем при эфирном наркозе (И. Я. Тихонин, И. С. Касьянов, Н. Г. Вагонова и М. И. Кутепова, 1956). Эти наблюдения подтверждаются данными Б. М. Хромова (1959), который установил, что предварительное введение морфина перед дачей эфира оказывает благотворное влияние при лечении комбинированных лучевых поражений у животных. Данные Б. М. Хромова гармонируют с исследованиями Ф. И. Горелова (1958) и др.

Приведенные факты создают впечатление, что повышение выносливости животных к эфиру и при других неблагоприятных условиях связано со способностью морфина повышать функциональную дееспособность коры головного мозга и некоторых других приборов центральной нервной системы.

Такое заключение подтверждается и другими опытами нашей лаборатории, которые показали, что с помощью морфина можно восстанавливать, в частности, устойчивость вазомоторных центров и коры, если она была нарушена эфиром (Г. Е. Батрак и С. И. Хрусталева, 1956). Для суждения о функциональном состоянии коры головного мозга и сердца был использован метод осциллографии, а для суждения о функциональном состоянии вазомоторных центров — адреналиновая проба, основанная на специальных исследованиях Г. Е. Батрак (1940, 1946, 1953). Дыхание регистрировалось с помощью пневмографа.

Наши наблюдения показали, что тип кривой, характеризующий реакцию кровяного давления на введение животным определенных доз адреналина, зависит от исходного функционального состояния вазомоторных центров (Г. Е. Батрак, 1940, 1946).

При введении адреналина сильным, спокойным и интактным животным повышение кровяного давления носит однофазный характер (рис. 32, а). В условиях эфирного наркоза введение адреналина вызывает, как правило, двухфазную реакцию (рис. 32, б). Если этим животным ввести морфин, то на этом фоне реакция кровяного давления на адреналин нормализуется (рис. 32, в).

Исследования Драгштедта (С. Dragsteadt, 1928), Г. Е. Батрак и П. И. Сябро (1954) показали, что морфин сам по себе не извращает реакции кровяного давления на адреналин.

Таким образом, самые разнообразные факты свидетельствуют о том, что морфин повышает выносливость организма по отношению к неблагоприятным условиям и, в частности, к эфиру.

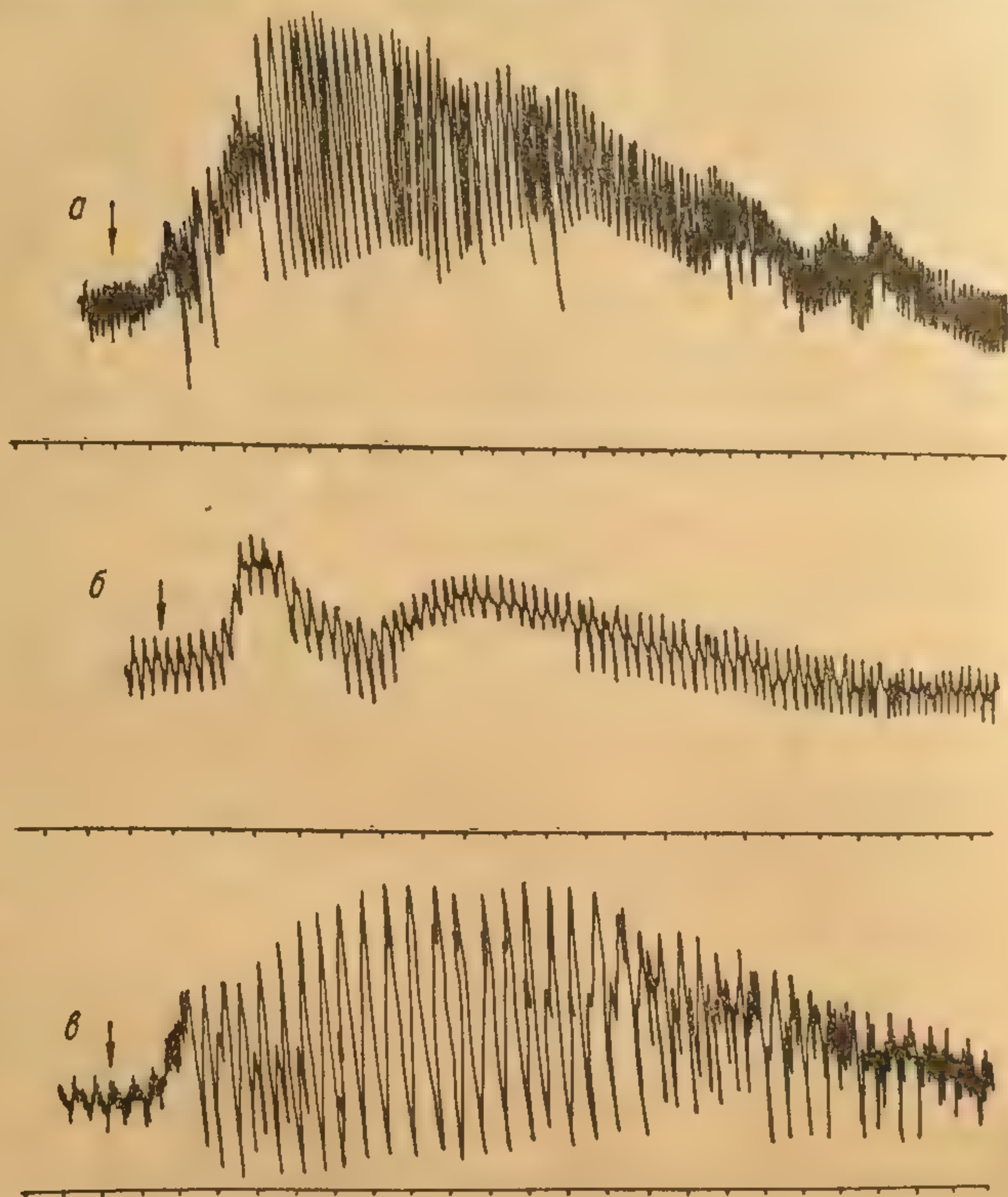


Рис. 32. Влияние морфина на реактивность вазомоторных центров в условиях эфирного наркоза. Опыт 3/III 1956 г. Собака, самец, вес 13 кг. Влияние адреналина (1,3 мл 1:10 000) на кровяное давление. Условные обозначения:

а) до наркоза; б) на фоне эфирного наркоза; в) на фоне эфирного наркоза + морфин 5 мг/кг.

Если учесть, что морфин повышает тонус блуждающих нервов, то, естественно, возникает вопрос, в какой мере это обстоятельство сказывается на реактивности организма в условиях эфирного наркоза.

Наши наблюдения (Г. Е. Батрак и С. Я. Дубич, 1963) на собаках в онтогенезе показали, что в условиях морфийно-эфир-

ного нар
се-несо
Поворо
Бго-оки
терзуют
составля
сокраще
После
через 2-
углубляет
дения от
15 минут
табл. 7).
мой ваго
в среднем
мешно зам
величины
ры голов
эфирном

Исходное
состояние

Наркоз

Ваготомия

Терминаль-
ная фаза

10 Батрак

ного наркоза интактные и ваготомированные животные ведут себя неодинаково.

Новорожденные щенки в исходном состоянии беспокойны. Биотоки коры головного мозга у них выражены слабо и характеризуются непостоянством ритма (рис. 33, а), частота дыхания составляет в среднем 25 экскурсий в минуту, частота сердечных сокращений — в среднем 212—224 уд/мин. (табл. 7).

После введения морфина щенки постепенно успокаиваются и через 2—5 минут засыпают. Дополнительное введение эфира углубляет наркотическое состояние животных. Фаза возбуждения отсутствует. Биотоки коры головного мозга спустя 7—15 минут от начала опыта исчезают полностью (рис. 33, б; табл. 7). Дыхание замедляется и становится глубже. Перед самой ваготомией частота дыхательных экскурсий составляет в среднем 52% по сравнению с исходной (табл. 7). Одновременно замедляется ритм сердечных сокращений (63% исходной величины, табл. 7). После двусторонней ваготомии биотоки коры головного мозга у новорожденных щенков при морфийно-эфирном наркозе продолжают отсутствовать. Дыхание у них

Таблица 7

| Условия | | Новорожденные щенки | | Трехмесячные щенки | |
|--------------------|------------------------------------------|---------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | | Опытные | Контрольные | Опытные | Контрольные |
| Исходное состояние | Дыхание в 1 мин. | 25 | 25 | 48 | 38 |
| | Сокращение сердца в 1 мин. | 212 | 224 | 190 | 192 |
| Наркоз | Скорость засыпания | 2—5 мин. | 2—5 мин. | 18—20 мин. | 18—20 мин. |
| | Дыхание в 1 мин. | 14 | 12 | 32 | 32 |
| | Сокращение сердца в 1 мин. | 137 | 137 | 138 | 133 |
| Ваготомия | Дыхание в 1 мин. | 2 | 9 | 26 | 34 |
| | Сокращение сердца в 1 мин. | 34 | 139 | 180 | 138 |
| Терминальная фаза | Скорость прекращения биопотенциалов коры | 7—15 мин. | 7—15 мин. | 76 мин. | 89 мин. |
| | Скорость остановки дыхания | 40 мин. | 67 мин. | 83 мин. | 98 мин. |
| | Скорость прекращения ЭКГ | 53 мин. | 77 мин. | 85 мин. | 99 мин. |

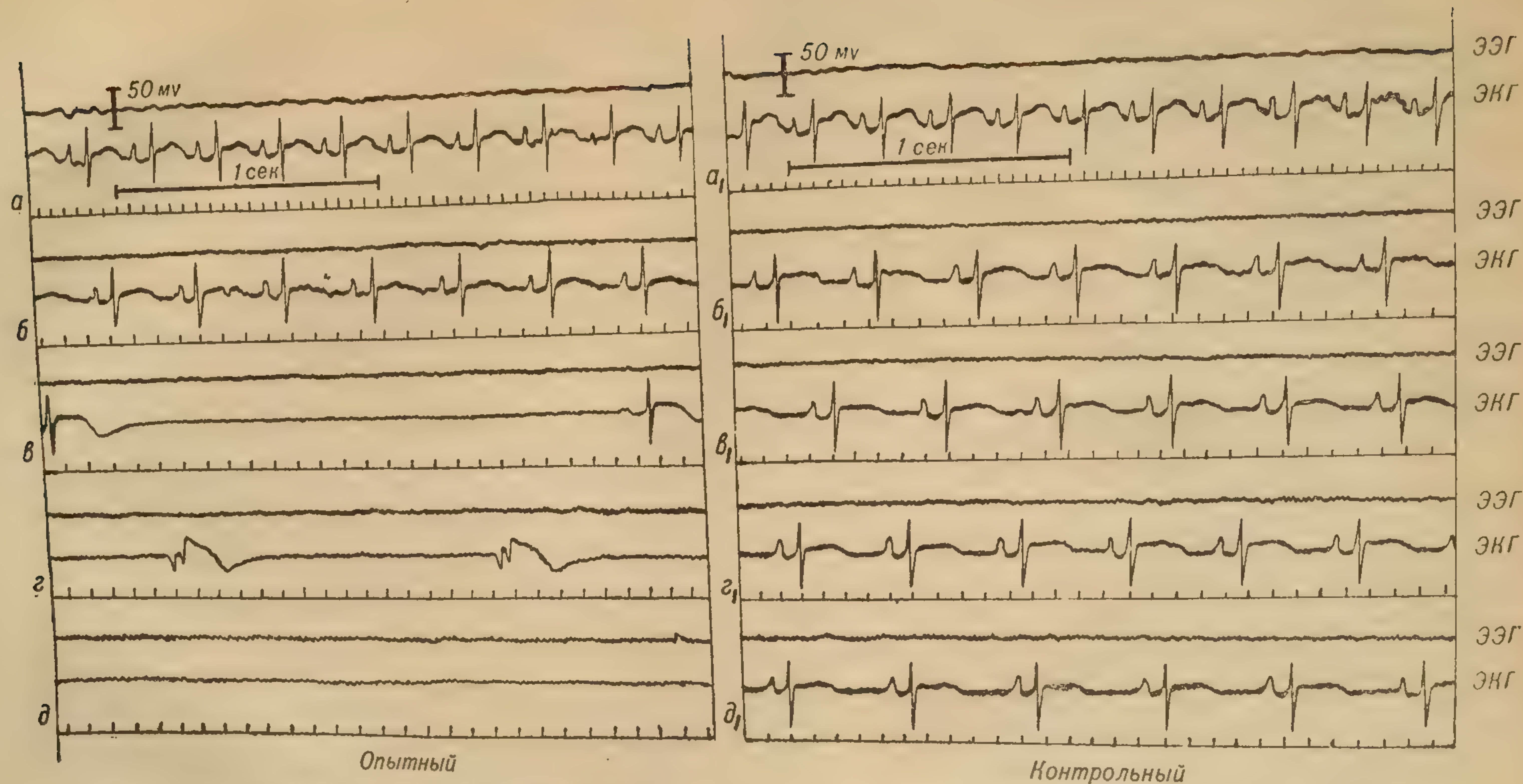


Рис. 33. Влияние ваготомии на выносливость новорожденных щенков в условиях морфийно-эфирного наркоза.

Опыт 7/X 1960 г. ЭЭГ, ЭКГ. Условные обозначения:

а) 18 час. 25 мин.— исходное состояние, б) 18 час. 55 мин.— 20-минутный эфирный наркоз; 18 час. 55 мин. 30 сек.— подопытному щенку произведена ваготомия, в) 19 час. 05 мин.— 80-минутный наркоз, г) 19 час. 15 мин.— 40-минутный наркоз, д) 19 час. 25 мин.— 50-минутный наркоз.

становится шумным, глубоким и очень медленным (2 экск. в мин.) — 8% по сравнению с исходной величиной (табл. 7). Частота сердечных сокращений у этих щенков замедляется еще в большей степени (34 уд./мин.) — 15% исходной величины (табл. 7).

У контрольных, интактных щенков при прочих равных условиях дыхание замедляется в меньшей степени (9 экск. в мин.) — 36% исходной величины. Частота сердечных сокращений почти не изменяется (139 уд. в мин., табл. 7).

При сопоставлении реакции опытных и контрольных щенков можно видеть, что в условиях морфийно-эфирного наркоза они ведут себя по-разному. Об этом свидетельствуют изменения дыхания и работы сердца.

У ваготомированных щенков эти изменения выражены во много раз сильнее. Эти реакции проявляются еще в большей степени по мере углубления наркоза (рис. 33, табл. 7).

При этом оказалось, что у ваготомированных щенков дыхание прекращается в среднем через 40 мин. от начала опыта. У контрольных животных — через 67 мин. (табл. 7). Следовательно, у ваготомированных щенков дыхание прекращается в среднем на 27 мин. раньше, чем у контрольных.

Остановка сердца у подопытных щенков наступает через 53 мин., у контрольных — через 77 мин. (табл. 7). Это указывает на то, что остановка сердца у ваготомированных щенков наступает на 24 мин. раньше, чем у контрольных. Таким образом, ваготомия снижает их устойчивость в условиях морфийно-эфирного наркоза. Такая реакция наблюдается у щенков до трех-, четырехнедельного возраста. Щенки более зрелого возраста ведут себя иначе.

Начиная с однемесячного возраста и выше, биоэлектрическая активность коры головного мозга у щенков нарастает. Во время морфийно-эфирного наркоза на ЭЭГ преобладают альфа- и дельтаволны с относительно большой амплитудой. Соответственно этому меняется реакция и выносливость организма в условиях наркоза. Наиболее отчетливо эти особенности можно было наблюдать у щенков трехмесячного возраста. Щенки этого возраста, в отличие от новорожденных, в исходном состоянии ведут себя более спокойно. Биопотенциалы коры головного мозга у них характеризуются преобладанием альфа- и бета-ритма (рис. 34, а). Частота дыхания составляет 48—38 экск. в мин., число сердечных сокращений — 190—192 уд. в мин. (табл. 7).

После введения морфина (10 мг/кг) трехмесячные щенки успокаиваются, но не засыпают, как это наблюдалось у щенков раннего возраста. При этом на ЭЭГ бета-ритм биотоков коры головного мозга сменяется более медленным альфа- и дельта-ритмом (рис. 34, б).

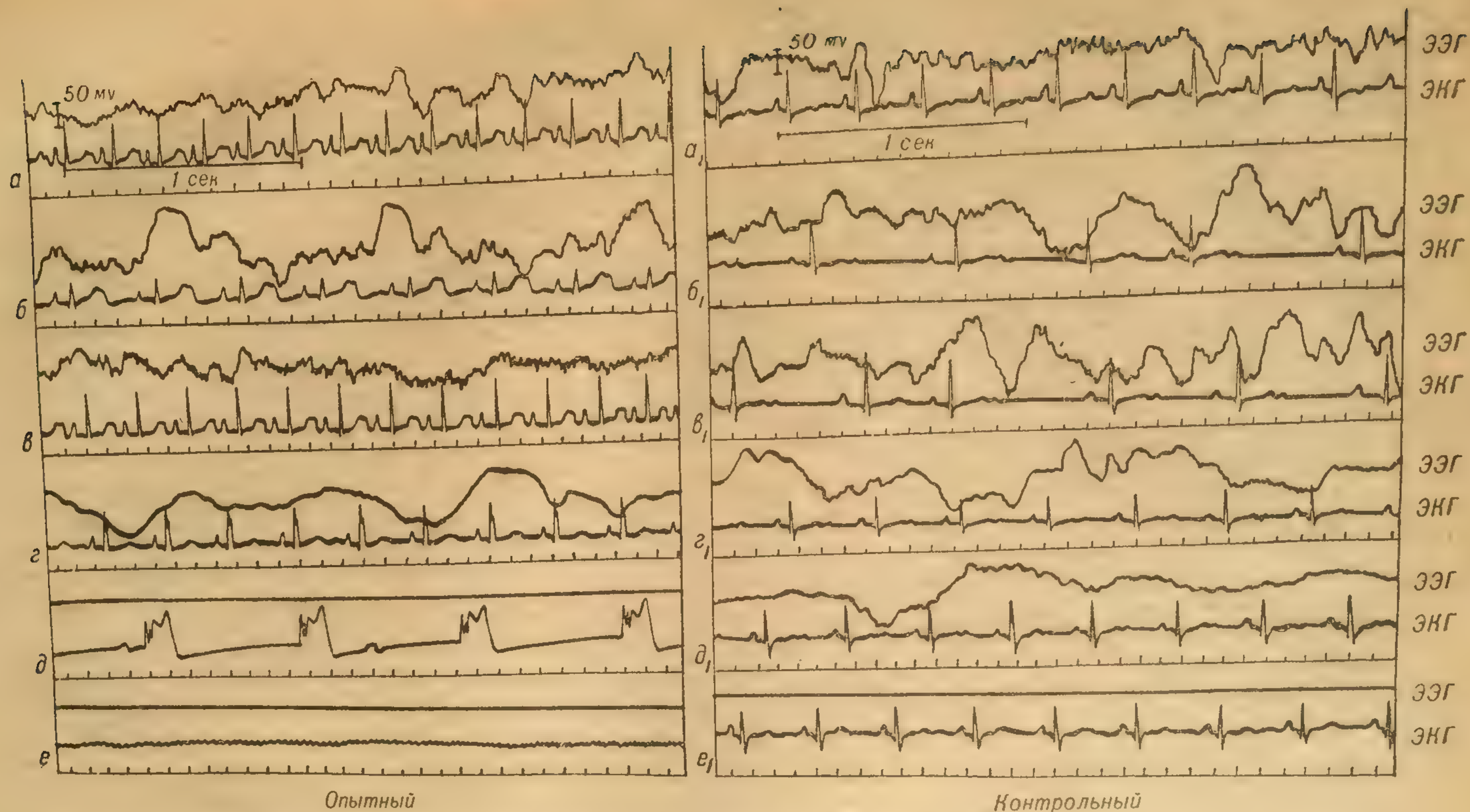


Рис. 34. Влияние ваготомии на выносливость щенков трехмесячного возраста в условиях морфинно-эфирного наркоза. Опыт 28/III 1960 г. — ЭЭГ, ЭКГ. Условные обозначения:

а) 14 час. 36 мин. — исходное состояние, б) 15 час. 06 мин. — 20-минутный наркоз, в) 15 час. 06 мин. 30 сек. — подопытному щенку произведена ваготомия, г) 15 час. 16 мин. — 30-минутный наркоз, д) 15 час. 56 мин. — 70-минутный наркоз, е) 16 час. 06 мин. — 90-минутный наркоз, ж) 16 час. 16 мин. — полуторачасовой наркоз.

При дополнительном введении этим щенкам эфира возбуждения не наблюдается. Сон наступает через 18—20 мин. Дыхание замедляется в среднем до 32 экск. в мин.— 72% исходного. Соответственно этому частота сердечных сокращений составляла в среднем 133—138 уд. в мин.— 75% исходной (табл. 7).

После двусторонней ваготомии у трехмесячных щенков, в отличие от новорожденных, наступает временное пробуждение, напоминающее фазу возбуждения взрослых собак при эфирном наркозе. В момент пробуждения медленный ритм на ЭЭГ временно сменяется частым бета-ритмом (рис. 34, в). Дыхание после ваготомии замедляется в среднем до 26 экск. в мин. Частота сердечных сокращений у трехмесячных щенков, в противоположность тому, что наблюдалось у новорожденных, увеличивалась в среднем до 180 уд. в мин.— 95% исходной (табл. 7).

У контрольных, неваготомированных животных частота дыхания в это время составляла в среднем 34 экск. в мин.— 89% исходной. Частота сердечных сокращений достигала в среднем 138 уд. в мин.— 70% исходной (табл. 7), причем частота сердечных сокращений в большинстве случаев не достигала исходных величин.

При анализе ЭКГ (рис. 34, а, б, г) можно видеть, что после введения морфина и эфира параллельно с замедлением ритма сердечных сокращений удлиняются интервал PQ и комплекс QRST.

По мере углубления наркоза на ЭЭГ медленные волны сначала нарастают (рис. 34, г), а затем постепенно сглаживаются до полного исчезновения. При этом у ваготомированных щенков биопотенциалы коры головного мозга прекращаются раньше, чем у контрольных (рис. 34, д). Полное исчезновение биопотенциалов у ваготомированных щенков наступает в среднем через 76 мин., а у контрольных — через 89 мин. от начала опыта (табл. 7).

Таким образом, у ваготомированных щенков биотоки коры головного мозга угасают на 13 мин. раньше, чем у контрольных. Вслед за исчезновением биотоков коры прекращается и дыхание. У ваготомированных животных остановка дыхания наступала в среднем через 83 мин., а у контрольных — через 98 мин., т. е. на 15 мин. раньше, чем у контрольных (табл. 7).

Биотоки сердца у ваготомированных щенков прекращались в среднем через 85 мин., а у контрольных — через 99 мин. от начала опыта (табл. 7).

Таким образом, у ваготомированных щенков работа сердца прекращалась на 14 мин. раньше, чем у контрольных.

Анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что выносливость организма в условиях морфинно-эфирного наркоза определяется уровнем развития больших полушарий головного мозга и функциональной настройкой вегетативной нервной

системы. Можно думать, что у животных раннего возраста в механизме защитно-приспособительных реакций организма система блуждающих нервов предохраняет симпатическую нервную систему и связанные с нею эффекторы от перевозбуждения и истощения. У щенков старшего возраста и у взрослых животных блуждающие нервы также играют роль буфера, но главное значение в механизме защитно-приспособительных реакций приобретает кора головного мозга. В соответствии с этим новорожденные щенки с малоразвитой корой в условиях морфинно-эфирного наркоза обнаруживают меньшую выносливость сравнительно со старшими животными, у которых кора головного мозга более развита. Так, после введения эфира новорожденные щенки засыпали через 2—5 мин., а трехмесячные — через 18—20 мин. (табл. 7).

Биотоки коры головного мозга у новорожденных щенков исчезали на 69—82 мин. раньше, чем у трехмесячных.

В системе дыхания и кровообращения у новорожденных щенков также происходят более глубокие изменения, чем у щенков старшего возраста. Так, частота дыхательных экскурсий у новорожденных щенков замедляется при наркозе на 20% больше, чем у трехмесячных, а частота сердечных сокращений — на 12%.

При постепенном углублении наркоза остановка сердца у новорожденных контрольных щенков наступала через 77 мин. от начала опыта, а у трехмесячных — на 22 мин. позже (табл. 7).

Таким образом, по мере созревания коры головного мозга устойчивость щенков в условиях морфинно-эфирного наркоза повышается. Эти данные подтверждают наблюдения Г. Е. Батрак и А. Г. Доронина (1961). Вместе с тем они показывают, что в зрелом возрасте у животных с хорошо развитой корой система блуждающих нервов также играет защитную роль, предохраняя от перевозбуждения кору головного мозга и сердце. Такое заключение гармонирует с наблюдениями В. Локле (1942), Е. В. Поповой (1959), В. К. Бондарь (1960) и др.

Многие авторы считают предварительное введение морфина целесообразным не только при наркозе, но и при местной анестезии.

Б. А. Самоткин указывает, что в период Великой Отечественной войны первичная обработка ран черепа и мозга на ХППГ производилась под местной анестезией в комбинации с подкожным введением 1 или 2 мл 1% раствора морфина. Опыт показал, что применение морфина в комбинации с местной анестезией позволяло производить первичную обработку раны черепа и мозга совершенно безболезненно, не теряя контакта с раненым. Применение морфина противопоказано лишь при очень тяжелом состоянии раненого в череп и мозг при отсутствии у раненого сознания или при выраженных стволовых

симптомах. Такой же точки зрения придерживаются Р. Р. Вреден, В. А. Никольский и др.

Литературные данные и наши собственные наблюдения свидетельствуют о том, что в механизме морфийно-эфирного наркоза морфин играет двойную роль: 1) потенцирует действие эфира на малолабильные приборы, ускоряя тем самым торможение рефлекторной деятельности центральной нервной системы; 2) повышает функциональную дееспособность коры головного мозга и других высоколабильных образований. Последние играют важнейшую роль в механизме компенсаторно-приспособительных реакций организма, определяя выносливость всей системы по отношению к наркотикам и к операционной травме.

Х

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ

История показывает, что причиной острых отравлений морфином могут быть ошибки врачей и работников аптеки, а также и преднамеренное введение этого яда с целью убийства или самоубийства. Случаи острого отравления морфином были зарегистрированы в Англии (Тейлор, 1863), Германии (С. Бинц, 1893), Америке и др.

Острое отравление морфином может наступить независимо от способа введения и лекарственной формы препарата: внутрь, через прямую кишку в форме свечей и клизм, а также при подкожном и внутривенном введении. Даже опийные примочки на неповрежденной коже могут вызвать отравление.

Опыт клиники свидетельствует о том, что чувствительность к морфину различна. Важнейшее значение при этом имеют конституционные особенности организма, возраст, пол, физическое состояние в момент отравления и другие условия. Для лиц, привыкших к употреблению морфина, дозы будут выше, чем для тех, кто не употребляет этого яда.

Правда, могут быть случаи повышенной и пониженной чувствительности и у лиц, которые не принимали морфина. Описаны случаи выздоровления после приема 0,5—1,5 г морфина у людей, которые до этого его не принимали (Дугал — John Duggall, 1872). Тейлор (1863) в своем руководстве приводит несколько случаев отравления морфином с благоприятным исходом (после приема 120,0—150,0 настойки опия).

Случаи повышенной устойчивости к морфину многие авторы склонны объяснять особым состоянием центральной нервной системы (Модель—A. Model, 1871; Келлок—Kellok, 1880, и др.). Келлок (Kellok, 1880), пытаясь купировать психомоторное возбуждение у женщины, заболевшей послеродовой манией, ввел ей на протяжении 24 часов в общей сложности 1,9 г солянокислого морфина. По данным Н. П. Кравкова, это в 6 раз превышает смертельную дозу для человека. Несмотря на это, отравления не наступило.

Впрочем при помощи морфина не всегда удается купировать приступы возбуждения. Так, Бек (Воеск, 1880) с целью успокоения больной, находившейся в состоянии маниакального возбуждения, ввел только 0,18 г морфина. В результате у нее вместо успокоения наступил упадок сил, паралич и смерть. Аналогичные наблюдения мы находим у Бойда (John S. Boyd, 1868).

В литературе имеются также указания на то, что чувствительность к морфину понижается и при целом ряде других заболеваний, в частности, при столбняке, бешенстве, отравлениях стрихнином и атропином, а также при заболеваниях брюшины и невралгиях (Бек — Воеск, 1880).

Есть люди очень чувствительные к опиатам, у которых от очень малых доз этих препаратов наступает картина острого отравления (Христизон — Christison, 1863; Штейнгаль — Steinhall; Дони — Donny, 1844; Брохим — Brochim, 1877 и др.).

Брохим (Brochim, 1877) при введении человеку 2,5 мг морфина, что примерно в 4 раза меньше терапевтической дозы, наблюдал типичную картину острого отравления: расстройство кровообращения, в частности, кратковременные остановки сердца, расстройство дыхания и глубокий сон.

Особенно высокую чувствительность к морфину и его препаратам проявляет детский организм, при этом чем меньше возраст ребенка, тем больше он уязвим по отношению к морфину (Семид — Schmid, 1855; С. Бинц, 1893). Вместе с тем в литературе имеются данные о том, что в ряде случаев дети могут проявлять довольно высокую переносимость к морфину (Корбет — Corbet, 1857; Бланк — Blank, 1857; Лионс — Lyons, 1869; А. А. Штыцко, 1931, и др.). А. А. Штыцко (1931) описывает случай отравления морфином ребенка 11-дневного возраста, которому яд (5—8 капель 2% раствора морфина = 0,004—0,006) был введен по ошибке. При этом на протяжении первых трех часов картина отравления у ребенка характеризовалась замедлением дыхания до 28—31 экскурсии в минуту, затем к этому присоединилась синюха с периодически наступающей приостановкой дыхания. В качестве первой меры помощи были использованы горчичники на грудь и спинку с целью рефлекторного воздействия на постепенно ослабевающий дыхательный центр. Эта мера была дополнена введением кофеина (3 деления шприца 10% раствора кофеина). В результате дыхание через несколько минут восстановилось, однако ненадолго. Спустя два часа снова появилась общая синюха с периодической приостановкой дыхания. При этом наступила полная релаксация, рефлексы исчезли, ребенок напоминал мертвеца. Введение кофеина и искусственное дыхание не дали желаемого эффекта. Как последнее средство была использована горячая ванна с периодическим обливанием холодной водой спины ребенка. На протяжении 20 минут ребенка обливали холодной водой вдоль позвоночника каждые $\frac{1}{2}$ —1 минуту и снова погружали в горячую ванну. Процедура продолжалась до восстановления дыхания. После двух таких кризов с применением вышеописанных приемов дыхание стабилизировалось, ребенок заснул и проспал 7 часов. На вторые сутки дыхание оставалось ослабленным, температура тела повысилась. Через 38 часов наступило улучшение

общего состояния, тяжелые явления прошли. Выздоровление было полным.

Данный случай убеждает, что при слабом развитии коры центральная нервная система под влиянием морфина быстро впадает в состояние торможения, но в то же время обладает большой способностью к восстановлению функциональной деятельности (Г. Е. Батрак, 1957).

Значение индивидуальной чувствительности в патогенезе острого отравления морфином подтверждается опытами и на животных. В этом плане большой интерес представляют наблюдения Тейтума, Сиверса и Коллинса (Tatum, Seevers and K. H. Collins, 1929). Авторы указывают, что «у молодых *Mus musculus* имеется две области безопасности, одна ниже 20 мг/кг, другая — между 200 и 300 мг/кг, в то время как дозы между 20 и 200 мг/кг и опять свыше 300 мг опасны и могут вызвать смерть. Малые смертельные дозы убивают угнетением, в то время, как большие дозы убивают судорогами». Тейтум и сотрудники считают, что нижняя летальная граница для *Mus musculus* соответствует 85—110 мг/кг, смерть при этом наступает без предварительных судорог.

Опыты на собаках с применением различных доз морфина показали, что их чувствительность к этому яду также различна.

По наблюдениям Клода Бернара (1875), морфин в дозе 2 г, т. е. примерно 250 мг/кг, не убивает животное. Кнапштейн (Knapstein, 1879) указывает, что смертельная доза для собак составляет 530 мг/кг. В противоположность этому Стольников (Stolnikow, 1884) отмечает, что морфином в дозе 2 г можно убить самую большую собаку. Согласно исследованиям де Буше (De Busseher, 1904), смертельная доза морфина для собаки еще меньше. При подкожном введении яда она колеблется, в зависимости от индивидуальной реактивности организма, в пределах от 80 до 175 мг/кг. Джоффредди (Gioffredi, 1897) абсолютной смертельной дозой морфина для собаки считает 100 мг/кг.

Значение возрастных особенностей в реакции организма на действие морфина подтверждается и опытами на животных. Так, опыты на крысах (Джиббс и Бобб — O. S. Gibbs, A. Bobb, 1938) и мышатах (Л. И. Танк, 1953) показали, что смертельные дозы морфина для них при подкожном введении примерно в 10 раз меньше, чем для взрослых животных. У кроликов эта разница значительно меньше: новорожденные крольчата лишь в два раза менее выносливы к морфину по сравнению со взрослыми (Добели — E. Dobeli, 1913).

Приведенные нами данные убедительно показывают, что острое отравление морфином зависит, с одной стороны, от дозы, а с другой — от индивидуальных особенностей организма.

Клиническая картина острого отравления морфином описана довольно подробно и характеризуется сложным комплексом

соматических и вегетативных сдвигов. При этом в реакции организма на его действие можно выделить три фазы.

Первая фаза облегчения характеризуется появлением приятных ощущений, состоянием душевной ясности. Неприятные переживания, если они имели место, исчезают. Оживляется и облегчается двигательная активность, в частности, подвижность конечностей, глазных яблок. Ускоряется деятельность сердца. К этим явлениям могут присоединяться галлюцинации веселого, приятного содержания, а иногда, наоборот, возникают ощущения сухости во рту, горечь и жажда, шум в ушах и зуд по всему телу.

В других случаях больные жалуются вначале на чувство сильного страха, головную боль, иногда на боли в области пупка, усталость, неспособность держаться на ногах, невозможность действовать ими. При этом наступает состояние сонливости и затем беспокойный сон, определенная степень аналгезии и сужение зрачков. Дыхание и работа сердца в этом периоде не нарушаются. Появляются сильные позывы на мочеиспускание, однако оно не наступает, даже если больной пытается выделить мочу усилием. В таком случае необходимо прибегнуть к катетеризации.

Если больной находится в состоянии морфийной дремы, то его можно пробудить окриком, тормошением, нанесением болевых раздражений. Если отравление наступило вследствие случайного попадания иглы шприца в просвет кровеносного сосуда, пострадавший ощущает внезапно наступающее жжение и колотье во всем теле, шум в ушах, мелькание в глазах, сердцебиение, тяжесть в голове и помрачение сознания. Лицо при этом краснеет и может наступить обморок.

Все эти явления обычно проходят бесследно, если доза морфина была небольшой. В тех случаях, когда морфин попадает в организм в больших количествах, фаза облегчения и дремы сменяется второй, наркотической фазой, которая характеризуется коматозным состоянием. Отравленный лежит неподвижно и не реагирует даже на сильные болевые раздражения, рефлекторная деятельность совершенно подавлена. Мышцы расслаблены и приподнятая конечность падает, как плеть, будто парализованная, нижняя челюсть отвисает. Глаза большей частью полузакрыты, зрачки сильно сужены — до величины булавочной головки. Правда, иногда в этой фазе отравления наблюдается расширение зрачков. Зрачки на свет не реагируют. Лицо больного бледное с цианотичным оттенком. Кожа холодная, температура тела снижается иногда на $1-1,5^{\circ}\text{C}$.

Ритм сердечных сокращений замедляется и становится неправильным. Пульс слабый, аритмичный, прощупывается с трудом. Иногда в этой фазе замедление пульса сменяется его учащением.

Дыхание становится медленным, затрудненным с шумами и хрипами. При благоприятном исходе больной постепенно пробуждается и выздоравливает. В тяжелых случаях описанные явления нарастают и отравление переходит в третью, или судорожную, фазу.

При этом на фоне полного мышечного расслабления периодически наступают отдельные, а иногда и групповые подергивания мышц. Затем может развиваться настоящий столбняк и судорожное сжатие челюстей. Судорожная фаза проявляется особенно ярко, если отравление нарастает не быстро, а медленно на протяжении 1—2 суток. В этой фазе больной цианотичен, кожа холодная, проступает липкий, холодный пот. Дыхание и пульс ослабевают, замедляются, усиливаются хрипы, зрачки либо остаются суженными, либо расширяются. Все эти явления заканчиваются смертью, которая наступает либо постепенно с прекращением пульса и дыхания, либо мгновенно, вследствие быстро развивающегося паралича (Бек, Воеск, 1880).

Смит (Smith, 1915) также полагает, что при остром отравлении морфином смерть животного наступает от паралича дыхания. Впрочем, Шмидт (C. F. Schmidt, 1924) указывает, что ему приходилось наблюдать случаи острого отравления морфином и смерть человека от первичной остановки сердца, когда дыхание еще сохранялось. Такие же данные приводит Кипп (A. Kipp, 1904). Аналогичные факты в условиях эксперимента были получены Газельтоном и Коппани (L. W. Hazelton a. Th. Korpanyi, 1940). Нисисита (M. Nisisita, 1928, 1930) на основании своих опытов приходит к заключению, что причиной смерти при остром отравлении морфином является не столько угнетение дыхания, сколько паралич центральной нервной системы, наступающий в результате повторных приступов судорог. Больше того, как указывает Катаги (R. Katagi, 1928), приступы судорог, вызванные большими дозами морфина, противодействуют угнетению дыхания. Иногда смерть наступает от кровоизлияния в мозг.

При отсутствии *delicti* диагноз морфийного отравления может оказаться затруднительным, так как картина отравления морфином имеет сходные черты с отравлением винным спиртом, хлоралгидратом, а также угарным и светильным газами. При постановке дифференциального диагноза необходимо учитывать, что при отравлении морфином, в отличие от других сходных симптомокомплексов, всегда имеется сужение зрачков.

Сужение зрачков, по всей вероятности, возникает как результат действия морфина на центральную нервную систему, в частности, на центры блуждающих нервов, а не как следствие периферического действия, что наблюдается при отравлении физостигмином (Грефе — Graefe, 1863). Правда, при нарастании асфиксии зрачки могут оказаться расширенными. Причиной

расширения зрачков при этих условиях является повышение в крови содержания адреналина.

В отличие от клиники морфийной интоксикации при отравлении алкоголем изо рта пострадавшего слышится характерный запах. При отравлении окисью углерода и светильным газом в первой стадии могут наблюдаться: слезотечение, кашель, чихание, шум в ушах, пульсация височных сосудов, головная боль, боль в груди; во второй стадии — одышка, тонические и клонические судороги. С целью уточнения диагноза можно сделать химическую реакцию Кункель-Вайцеля (О. И. Глазова, 1952).

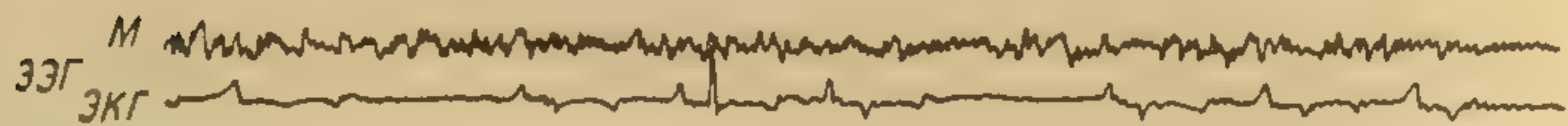
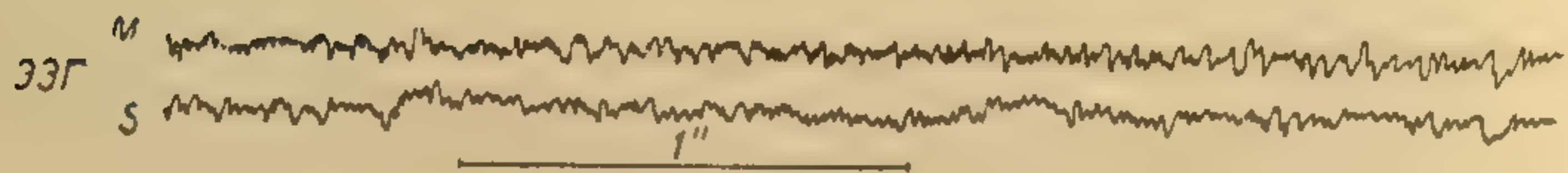
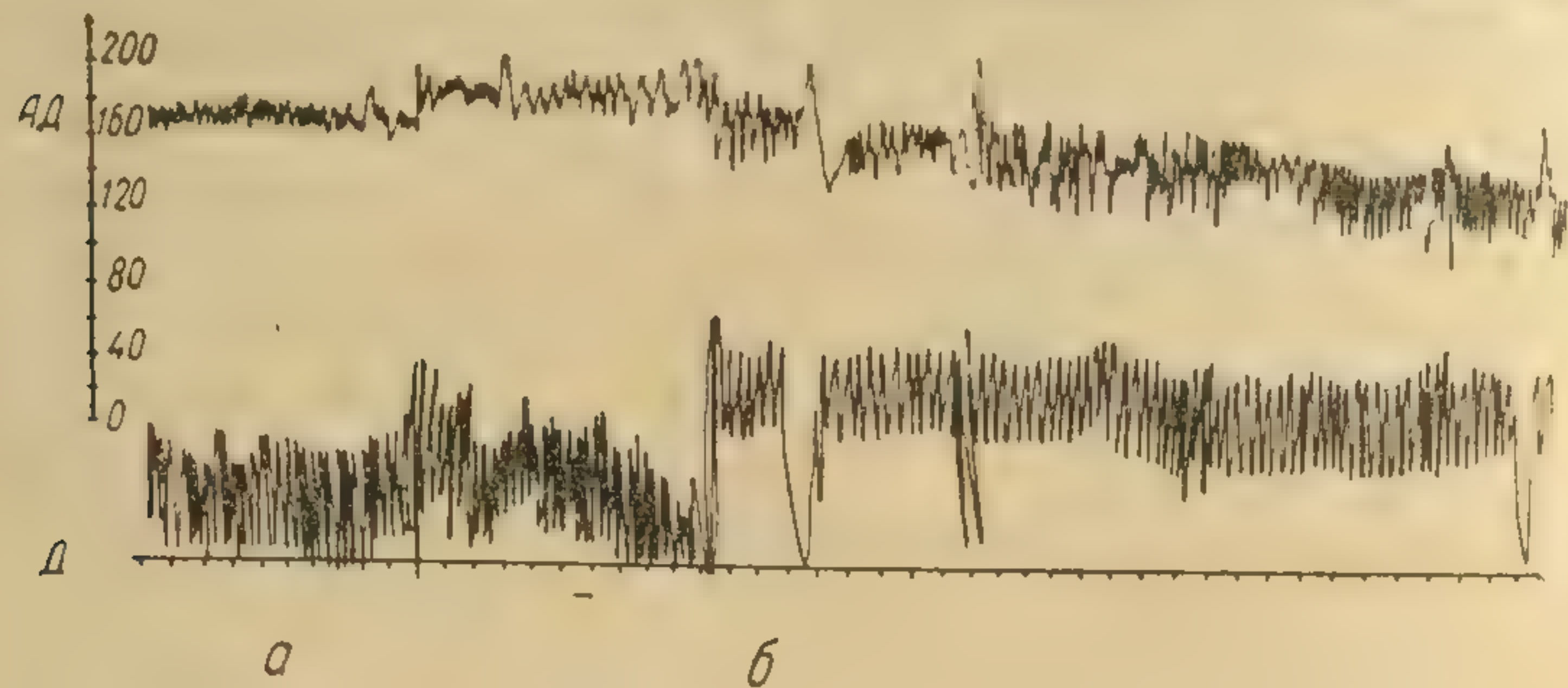
Симптомокомплекс, обусловленный повышением внутричерепного давления, также можно отличить от картины отравления морфином. Голова и все туловище отравленного морфином холодеют, в то время, как при сильном приливе крови к голове или при инсульте голова остается, наоборот, теплой и даже горячей. Кроме того, при нарушении мозгового кровообращения часто наблюдаются односторонние парезы и параличи. При отравлении морфином у маленьких детей наблюдается западение большого родничка (Вертгеймер, 1879), тогда как при менингите и при кровоизлияниях в мозг, наоборот, большой родничок напрягается и выпячивается.

При изучении патогенеза морфийной интоксикации внимание исследователей привлекали, главным образом, отдельные проявления нарушения рефлекторной деятельности центральной нервной системы, центральной регуляции дыхания, аппарата кровообращения, а также изменения со стороны различных органов и тканей в аналитическом аспекте (Гшейдлин — R. Gscheidlen, 1869; Гольц, 1869; Гитциг — E. Hitzig, 1873; Шиф — M. Schiff, 1875; Клод Бернар — C. Bernard, 1875; Ренаульт — Renault, 1876; Виберт — Vibert, 1876; Витковский — L. Witkowski, 1877; С. Бинц, 1880; Н. П. Кравков, 1925; Шмидт и Ливингстон — C. F. Schmidt a. A. E. Livingston, 1933; Эйхлер и Спед — Eichler a. Sped, 1940; Г. Е. Батрак, 1941; В. В. Закусов, 1946; О. С. Глозман, 1949; Насмич и Стюарт — P. A. Nasmith a. H. C. Stewart, 1950; Фельдберг и Патон — W. Feldberg a. W. D. M. Paton, 1950, 1951; Эванс, Насмич и Стюарт — Evans, P. A. Nasmith a. H. C. Stewart, 1952; Батрахария и Левис — Bhattacharya a. Lewis, 1956; Сальморей, Пейдж и Мак Каблин — Salmoiraghi, Page a. Mc. Cublin, 1956; Милозевик, M. P. Milosewic, 1960).

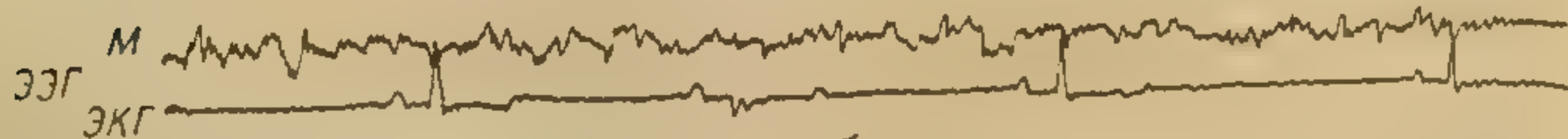
Для понимания сложной картины отравления морфином необходимы синтетические наблюдения. В этом плане заслуживает внимания работа В. К. Бондарь, который изучал в нашей лаборатории патогенез острого отравления морфином у собак, с одновременным учетом биотоков сердца. Ему удалось установить, что в картине постепенно нарастающей морфийной инток-

сикации можно выделить два периода: период двигательного успокоения и период судорожных явлений.

В первом периоде, когда животное успокаивается и погружается в морфийную дремоту, переходящую в глубокий сон,



а



б

Рис. 35. Влияние токсических доз морфина на центральную регуляцию артериального давления (АД) и дыхания (Д). Опыт 8/IV 1958 г. Собака, самка, вес 8,3 кг ЭЭГ: М — моторная зона, S — сенсорная зона, ЭКГ. Условные обозначения:

а) исходное состояние, б) после дробного введения морфина 10 мг/кг.

ритм биоэлектрических колебаний в коре головного мозга постепенно замедляется, а амплитуда волн увеличивается (рис. 35, б). В это время артериальное давление несколько сни-

жается, но находится еще на достаточно высоком уровне — 110—120 мм Нг (рис. 35, б). Дыхание становится несколько замедленным и более глубоким (рис. 35, в).

По мере дальнейшего углубления интоксикации первая фаза покоя постепенно переходит во вторую фазу судорожных явле-

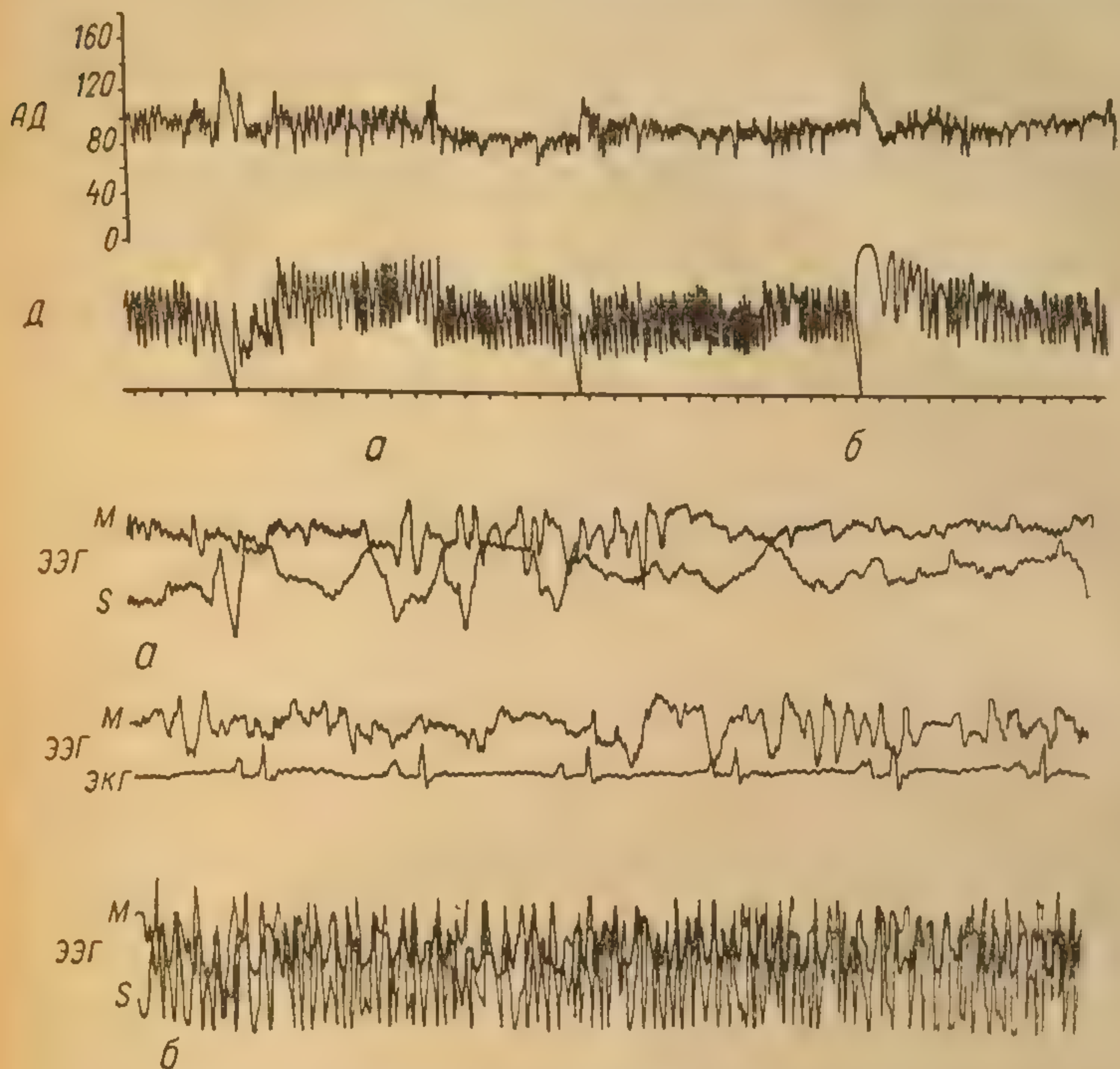


Рис. 36. Продолжение опыта 8/IV 1958 г., обозначения те же, что и на рис. 35. Собаке введено 46 мг/кг морфина. Фаза судорог: а) клонические, б) клонико-тонические.

ний. При этом у собак начинают появляться отдельные и групповые подергивания мышц. Биоэлектрическая активность коры головного мозга характеризуется резким замедлением волнового процесса с появлением отдельных и групповых веретенообразных волн с амплитудой в 100 и выше микровольт (мкв — рис. 36, а).

В дальнейшем мышечные подергивания усиливаются и постепенно переходят в клонико-тонические судороги. Во время

приступа судорог на ЭЭГ отмечаются сплошные веретенообразные волны с частотой 8—12 герц и амплитудой свыше 100 мкВ (рис. 36, б). Артериальное давление резко повышается, порой на 40—60 мм Нг и более, дыхание в этот момент прекращается. После прекращения судорог артериальное давление снижается несколько ниже исходного, дыхание становится замедленным, глубоким. Животное лежит, как пласт, зрачки расширены. Биотоки коры головного мозга в этот момент угасают, что можно рассматривать как признак ее угнетения. Такого рода периоды угнетения сменяются фазой восстановления. Тогда биоэлектрическая активность постепенно усиливается и вначале характеризуется появлением на ЭЭГ медленных волн с очень низкой амплитудой колебания, а затем более частым ритмом с большой амплитудой колебаний. В конце фазы восстановления появляются одиночные и групповые веретенообразные волны, как это наблюдалось перед приступом судорог.

Восстановление биоэлектрической активности коры сопровождается восстановлением амплитуды и частоты дыхательного ритма, кровяное давление остается пониженным. Оживляется реакция зрачков и общая рефлекторная возбудимость. Причем в этой фазе можно даже наблюдать явления экзальтации. Повышенная рефлекторная возбудимость может проявляться приступами вздрагивания при нанесении слабых звуковых раздражений и даже спонтанно. При этом следует обратить внимание на то, что дыхательный центр оказывается более упругим, чем вазомоторный.

По мере нарастания интоксикации судорожная фаза переходит в фазу терминальных явлений. При этом особенности реакции различных отделов и приборов ЦНС на действие морфина становятся еще более очевидными. Кровяное давление падает все ниже и ниже, как при коллапсе или при шоке, и составляет 50—40 мм Нг (рис. 37, а), частота сердечных сокращений, судя по ЭКГ, нарастает, потенциал сердечной мышцы в большинстве случаев не изменяется. По мере снижения артериального давления судорожные припадки ослабевают. В конце концов, во время одного из сильных приступов тонических судорог биотоки коры исчезают и больше не восстанавливаются (рис. 37, б). Через несколько минут после этого артериальное давление падает до нуля, позднее прекращается дыхание, а затем спустя 10—15 мин. исчезают и биотоки сердца.

Таким образом, при остром отравлении морфином процесс парабитизации, т. е. торможения, охватывает не только малолабильные центры подкорковой области, но и такие высоколабильные образования, как кора головного мозга, дыхательный центр и др. Причем следует подчеркнуть, что, в отличие от отравления наркотиками, при морфийной интоксикации процесс парабитизации высоколабильных центров и, в частности, коры

головного мозга, идет через продолжительную фазу возбуждения с последующим истощением и параличом коры. Именно такой механизм торможения коры и других высоколабильных образований при морфийной интоксикации придает ей труднообратимый характер.

Можно думать, что такой переход животного из состояния двигательного успокоения и вагусного торможения вегетатив-

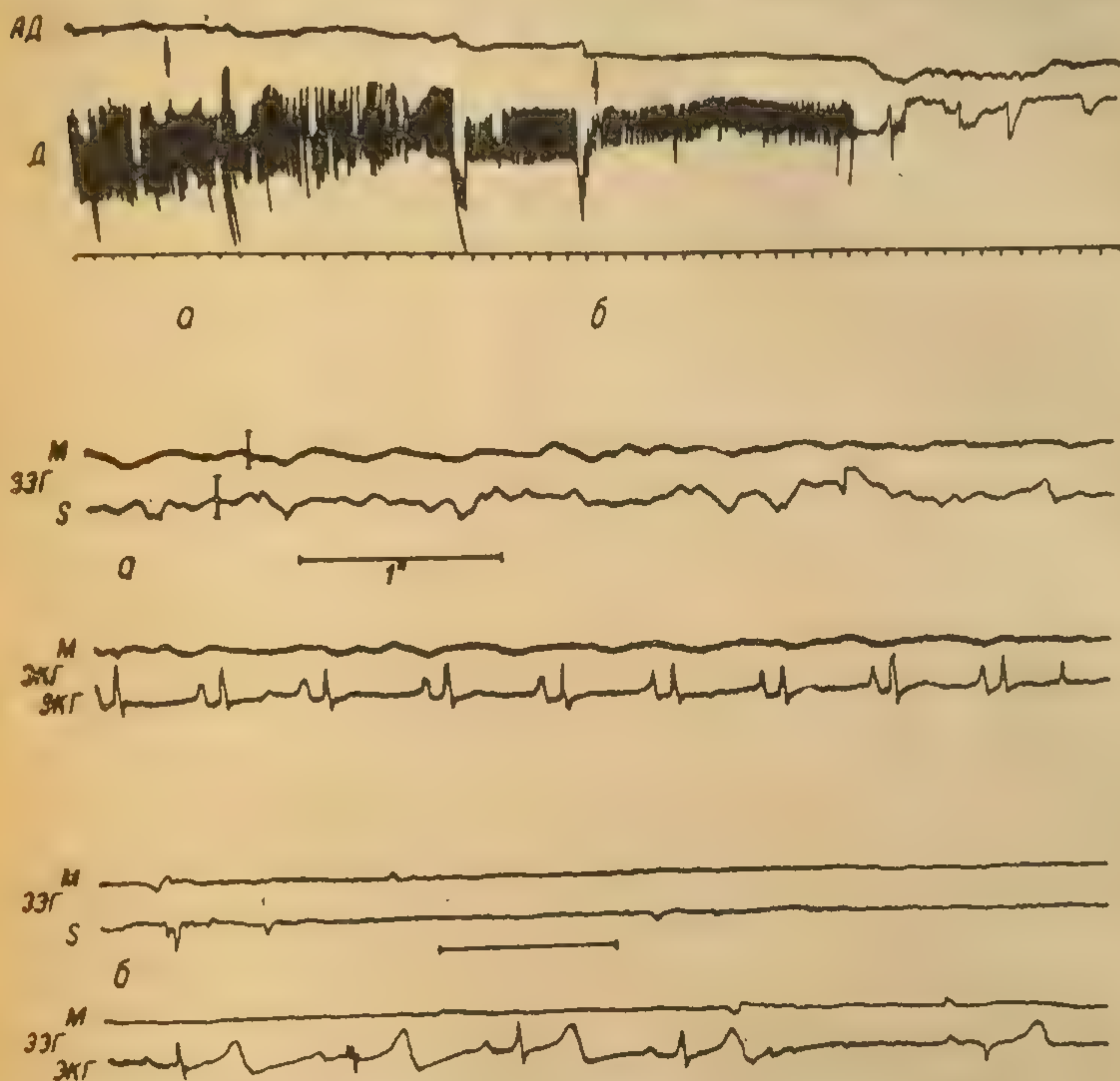


Рис. 37. Продолжение опыта 8/IV 1958 г., обозначения те же, что и на рис. 36;

а) претерминальная фаза, б) терминальная фаза.

ных функций в судорожное состояние связан с перевозбуждением центров блуждающих нервов.

Для того, чтобы получить дополнительные доказательства в пользу такого заключения, В. К. Бондарем была поставлена серия опытов на ваготомированных животных.

Эти исследования показали, что у ваготомированных животных судороги наступают раньше, чем у интактных, и от меньших доз морфина. Так, у интактных животных они развиваются

в среднем через 18—25 часов после введения морфина (216—300 мг/кг). В то же время у ваготомированных они появлялись через 3—12 часов после введения животным 34—

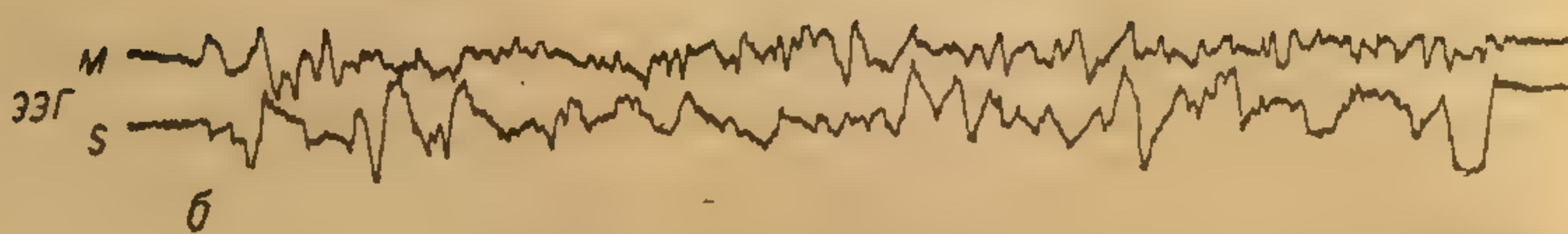
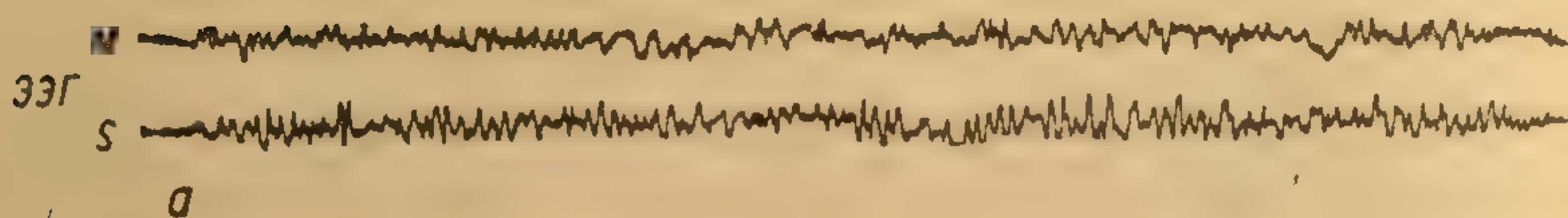
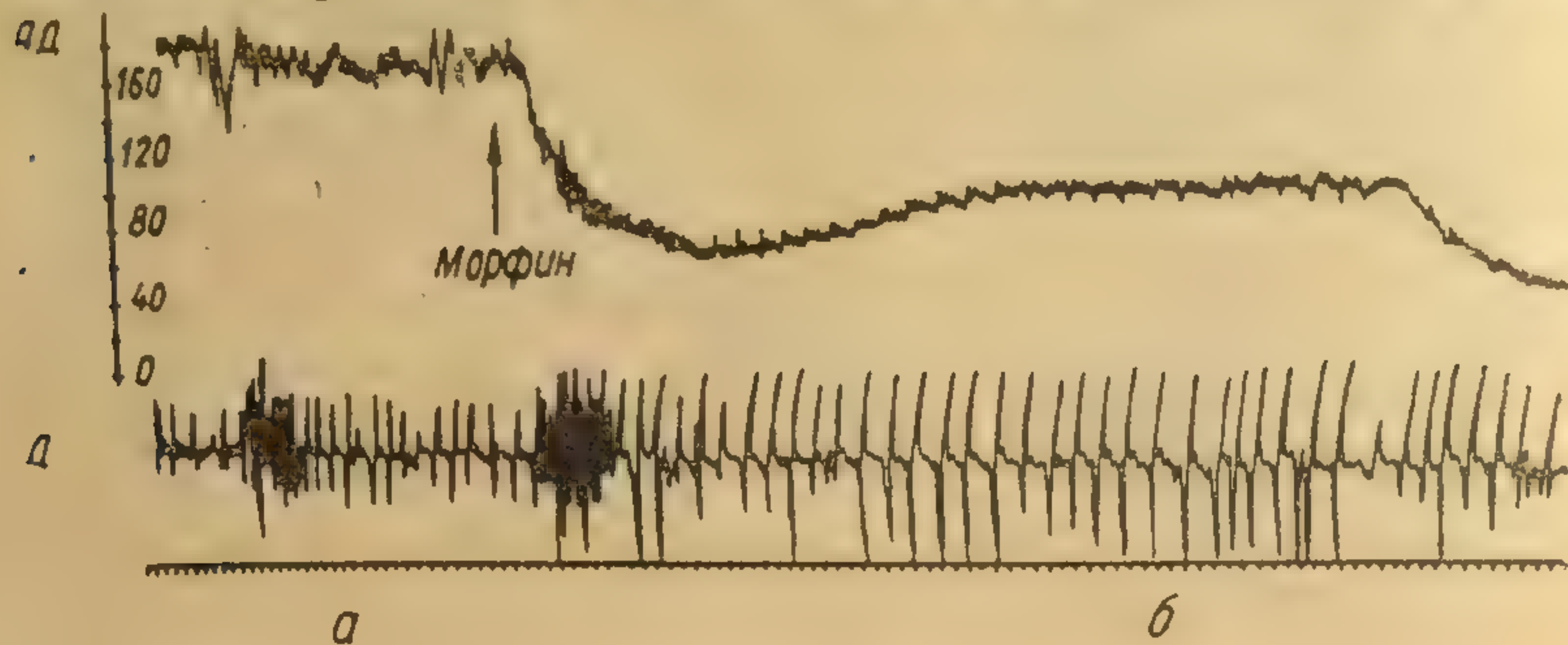


Рис. 38 Влияние токсических доз морфина на центральную регуляцию артериального давления (АД) и дыхания (Д) ваготомированных собак. Опыт 28/X 1959 г. Собака, самец, вес 13,5 кг. ЭЭГ: М — моторная зона, S — сензорная зона, ЭКГ. Условные обозначения:

а) исходное состояние, б) после дробного введения морфина (4 мг/кг).

144 мг/кг морфина, т. е. в 2—6 раз быстрее. Количество приступов клонико-тонических судорог у intactных животных не превышало пяти; у ваготомированных их наблюдалось до 30—40 на протяжении опыта.

Продолжительность жизни ваготомированных животных почти в 2—3 раза меньше, чем intactных. Так, ваготомированные

животные погибают через 9—14 часов, а интактные — через 25—30 часов.

Соответственно внешнему проявлению морфийной интоксикации можно было наблюдать различие и в изменении биоэлектрической активности коры головного мозга, дыхания, кровя-

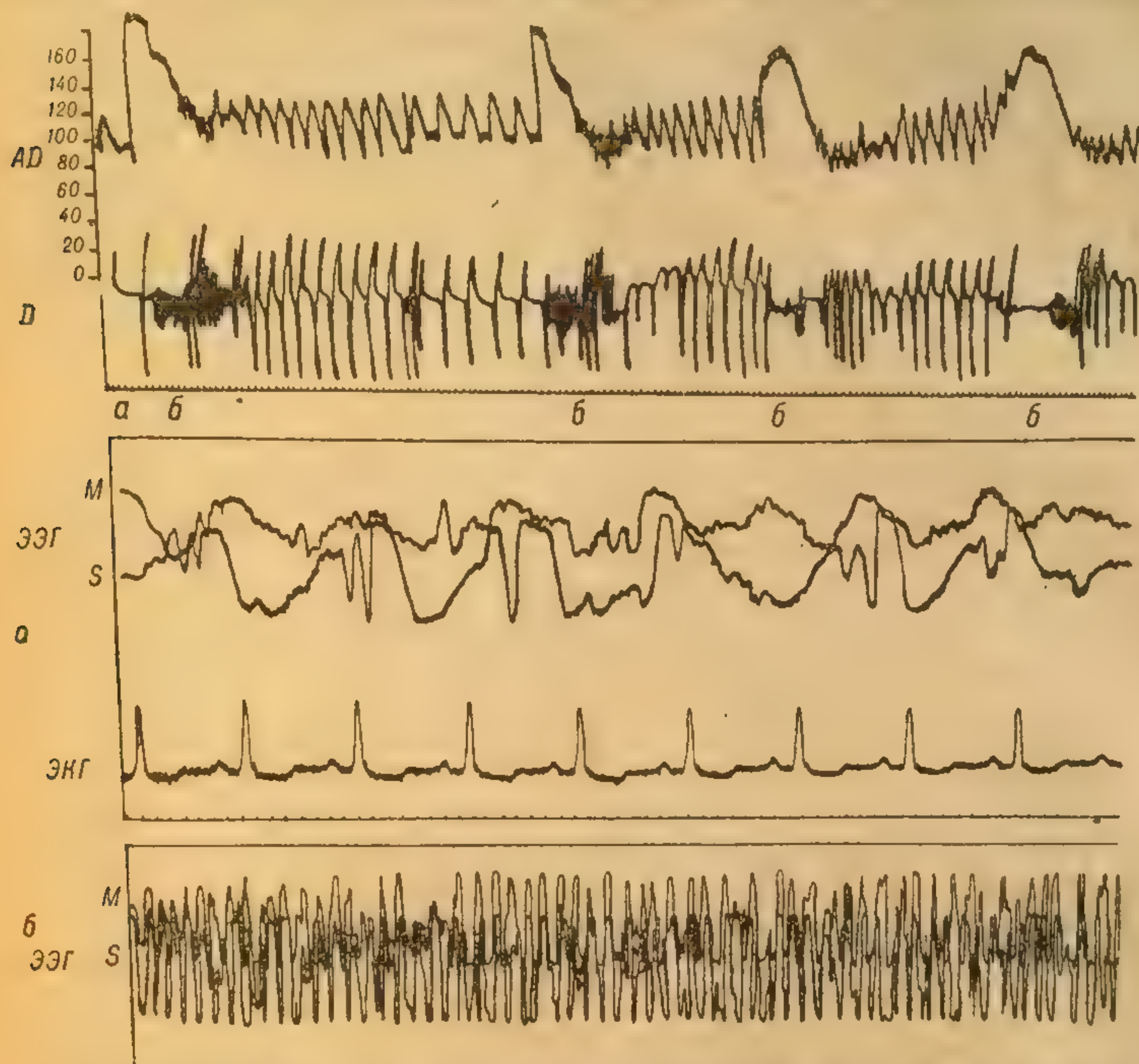


Рис. 39. Продолжение опыта 28/X 1959 г. Собаке введено 38 мг/кг морфина. Судорожная фаза:

а) до появления судорог, б) во время приступов клонико-тонических судорог. Обозначения те же.

ного давления и сердечной деятельности у интактных и ваготомированных собак. Так, медленный ритм в коре головного мозга ваготомированных животных проявляется раньше и выражен в большей степени, чем у интактных собак (рис. 38, б).

Предсудорожный период у ваготомированных животных резко сокращался. В судорожную фазу у ваготомированных собак медленный ритм биоэлектрических потенциалов сменялся в момент судорожных приступов веретеноподобными волнами с амплитудой колебания до 150—200 мкв (рис. 39, б). Такие групповые волны появлялись периодически. Количество приступов

достигало 30—40 на протяжении опытного отрезка времени. У интактных животных во время судорожного приступа также появлялись веретеноподобные волны. Количество таких приступов на протяжении опытного времени — 18—25 час. — не превышало пяти.

Сопоставляя реакцию дыхательного аппарата ваготомированных животных с интактными, следует отметить, что скорость развития и степень проявления изменений у них была различна. Так, замедление и стабилизация дыхания у ваготомированных животных развивается через 35—50 мин. после введения 6—10 мг/кг морфина, в то время, как у интактных оно наступает через 1 час 40 мин. — 2 часа 30 мин. после введения морфина в дозе 20—30 мг/кг.

Иначе говоря, у ваготомированных животных признаки нарушения дыхания обнаруживаются в 2—3 раза быстрее, чем у интактных собак.

Анализ данных, характеризующих реакцию артериального давления, свидетельствует о том, что интактные и ваготомированные животные на действие токсических доз морфина также реагируют различно.

Сопоставляя реакцию артериального давления интактных и ваготомированных животных на введение морфина, можно видеть, что у ваготомированных животных артериальное давление стабилизируется на более высоком уровне — в пределах 140—160 мм Hg, в то время, как у интактных собак артериальное давление стабилизируется ниже исходного уровня — в пределах 90—120 мм Hg. Следует отметить, что у ваготомированных животных в фазе судорог оно удерживается на высоком уровне, а затем наступает довольно быстрое (в течение 0,5—3 час.) падение АД до нуля (рис. 40). У интактных животных после фазы стабилизации, которая длится от 15 до 20 час., после незначительного повышения в начале судорожного периода кровяное давление постепенно снижается до нуля через 2—6 час.

Со стороны сердечной деятельности после первых инъекций морфина у большинства ваготомированных животных отмечалось некоторое урежение ритма — на 20—40 уд./мин., в то время, как у интактных животных он несколько учащается (30—80 уд./мин.).

В период морфийного сна у ваготомированных собак ритм сердечных сокращений остается частым — в пределах 200—150 уд./мин., в то время, как у интактных животных наступает брадикардия, и количество сердечных сокращений колеблется в пределах 42—75 уд./мин.

В фазе судорожных явлений ритм сердечных сокращений остается таким же частым, а затем начинает урежаться и вскоре после этого наступала остановка сердца. У интактных жи-

вот
ных
пос
кр
ступ

АД

Д

М

С

М

ЭКГ

С

б

ЭКГ

Рис. 40

а) при

с посл
собак.

Таки

интокс

судоро

чем у и

Полу

равнове

симпати

шает пр

Для

автором

ках с в

вотных при тех же условиях в судорожную фазу ритм сердечных сокращений, наоборот, на протяжении нескольких часов постепенно учащается и доходит до 200 уд./мин. Затем, когда кровяное давление медленно снижается до 30—20 мм Hg, наступает повторное замедление ритма сердечных сокращений

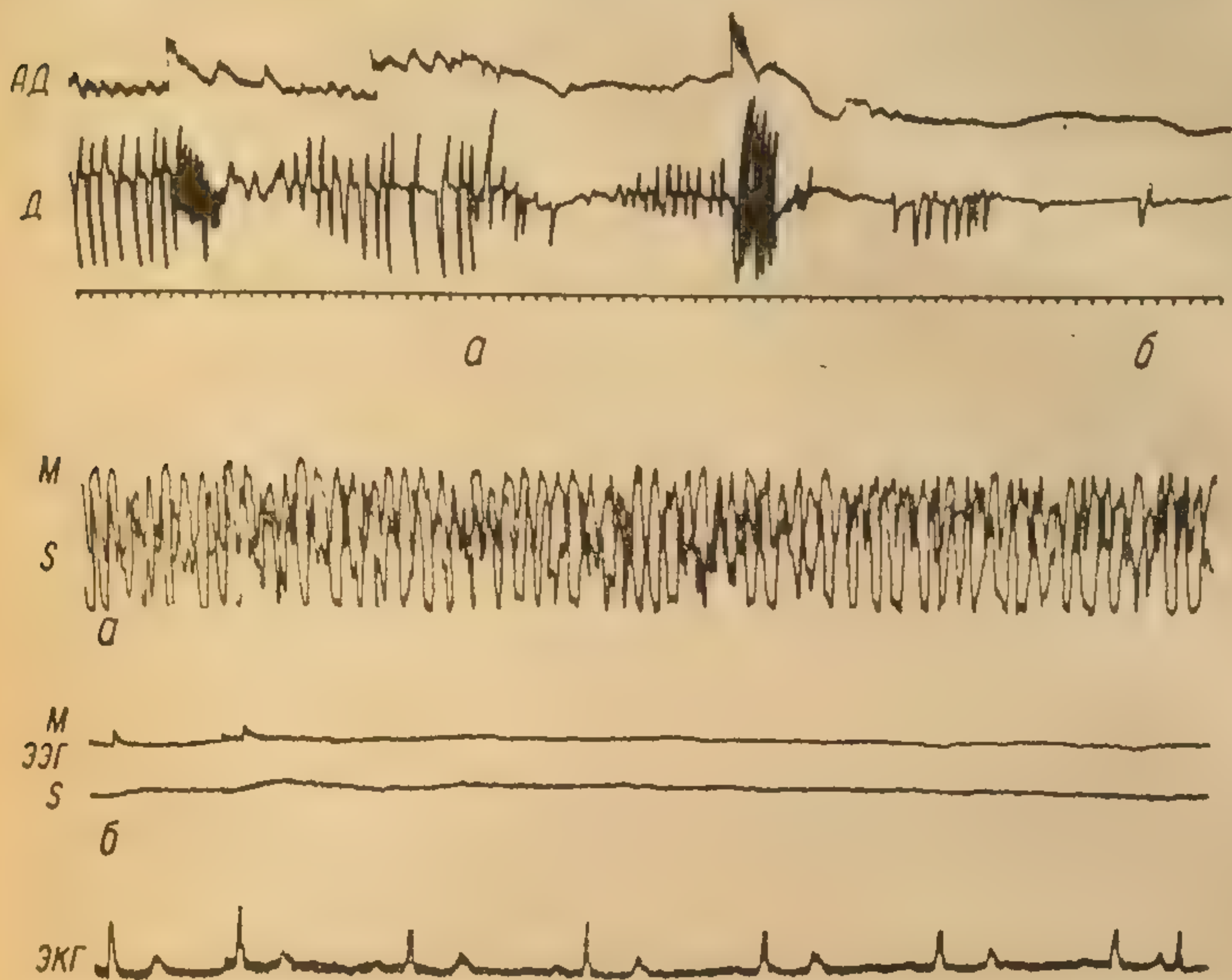


Рис. 40. Продолжение опыта 28/X 1958 г. Собаке введено 110 мг/кг морфина.
Терминальная фаза:
а) приступ клонико-тонических судорог, б) после приступа судорог биотоки коры мозга угасли.

с последующей остановкой так же, как и у ваготомированных собак.

Таким образом, у ваготомированных животных морфинная интоксикация протекает более тяжело и с резко выраженной судорожной фазой. Смерть наступает почти в два раза быстрее, чем у intactных.

Полученные данные дают основание думать, что нарушение равновесия вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического ее отдела при морфинной интоксикации ухудшает прогноз.

Для того, чтобы дополнительно обосновать это положение автором была проведена еще одна серия наблюдений на собаках с высокой перерезкой спинного мозга под продолговатым

с целью перерыва симпатических нервных путей, при сохранении целостности блуждающих нервов.

Введение морфина на этом фоне сопровождалось на ЭЭГ появлением волн медленного ритма с низкой амплитудой колебания при одновременном уменьшении напряжения волн частого ритма.

Ритм сердечных сокращений был медленным с периодическими кратковременными остановками сердца. При повторном введении морфина биоэлектрическая активность коры спустя 3—4 часа угасала.

После угасания биоэлектрической активности коры головного мозга работа сердца может сохраняться длительное время, если дыхание поддерживается искусственно.

Таким образом, из исследований В. К. Бондаря видно, что в патогенезе морфийной интоксикации большую роль играет функциональное состояние вегетативной нервной системы. При этом блуждающие нервы выступают в роли буферной системы, предупреждающей чрезмерное возбуждение симпатической нервной системы, предохраняя тем самым кору головного мозга от истощения.

С другой стороны, преобладание тонуса блуждающих нервов, предупреждая появление судорог, в то же время ведет к более быстрому торможению и угасанию биоэлектрической активности коры головного мозга.

В связи с этим следует коснуться и вопроса о причине смерти при отравлении морфином. Несмотря на имеющиеся исследования по этому вопросу, он продолжает оставаться не вполне ясным.

Большинство исследователей считает, что смерть животных и человека наступает в результате паралича дыхательного центра (Фильхне — W. Filchne, 1879; Смит — M. J. Smith, 1915; Н. П. Кравков, 1934; В. И. Скворцов, 1937, и др.).

В противоположность этому столь распространенному мнению, Нисисита (M. Nisisita, 1928, 1930), Гирндт и Хуесген (O. Girndt a. R. Huesgen, 1937) и др. считают причиной смерти судорожное действие морфина.

И наконец, Кипп (A. Kipp, 1904), Шмидт (C. F. Schmidt, 1924), Газельтон и Коппани (L. W. Hazelton a. T. Koppányi, 1940) считают причиной смерти резкое падение артериального давления и анемию мозга. Газельтон и Коппани на кроликах показали, что после введения смертельных доз морфина на первый план выступает резкое падение кровяного давления с последующей остановкой дыхания.

Разногласия по этому вопросу объясняются, по-видимому, различием условий проведения опытов. Такое заключение подтверждается, в частности, наблюдениями В. К. Бондаря.

Так, при однократном введении собакам больших доз морфина (200 мг/кг) у животных быстро развивались судорожные явления. Повторные, частые приступы судорог ведут к истощению коры головного мозга и гибели животных. При иных условиях, когда морфин вводился дробными дозами и морфийная интоксикация развивалась постепенно, судорожные явления выражены слабо и на первый план выступает нарастающая гипотония. При этих условиях смерть наступала в результате анемии мозга.

В случае запредельного торможения коры и других высоколабильных образований восстановление рефлекторной деятельности ЦНС и спасение жизни организма как целостной системы становится сомнительным. Нужно думать, что именно запредельное торможение коры головного мозга и дыхательного центра являются основным препятствием на пути врача в его борьбе за спасение жизни отравленного морфином. Из этого следует, что, разрабатывая рациональные меры терапии при отравлении морфином, основное внимание должно направляться на поиски лекарственных препаратов и других воздействий, с помощью которых можно было бы предупредить и приостановить развитие запредельного торможения центров коры головного мозга и дыхательного центра или, наконец, восстановить их функциональную способность, если оно уже наступило.

Лечение острого отравления морфином. Сложность клинической картины острого отравления морфином и большие пробелы в области изучения патогенеза этого явления ставят врача порою в очень трудное положение, когда нужно поставить диагноз заболевания и назначить эффективное лечение, чтобы спасти пострадавшего.

Этим объясняется то, что известные до настоящего времени средства и методы лечения острого отравления морфином применяются, как правило, эмпирически и носят симптоматический характер.

При отравлении морфином врач прежде всего сосредоточивает свои усилия на удалении яда из желудка, особенно если он был принят через рот. Промывание желудка целесообразно и в том случае, если яд был введен парентерально.

По поводу применения рвотных препаратов Бек (1880) пишет следующее: «Как ни разумно само по себе применение рвотных средств, но никогда не следует забывать, что даже в самом благоприятном случае они могут усилить в значительной степени упадок сил, которым грозит действие яда. Ввиду этого лучше производить опорожнение желудка желудочным насосом, которое может быть повторено много раз, не влеча за собой упадка сил».

Наряду с приемами, направленными на механическое удаление яда из желудка, в практике широко применяют методы

химического и физико-химического обезвреживания морфина. При этом химические средства используются одновременно с механическим удалением морфина из желудка. С этой целью для промывания желудка готовят растворы окислителей, особенно марганцевоокислый калий (Мур — W. Moor, 1893, 1894; Григ и Мореланд — C. Gregg a. E. Moreland, 1894; Вутзетич — W. Wutsetitsch, 1896; Кернер — B. Körner, 1897; Финкельштейн, 1903; Шварц — B. Schwarz, 1910; Ф. И. Юников, 1927; В. Н. Робинзон, 1931; М. С. Тейман, 1936 и др.). В противоположность данным этих авторов, Торнтон и Гольдер (E. Tornton a. Ch. Holder, 1898), Кункель (Kunkel, 1901), Н. П. Кравков (1925) и С. В. Цыганов (1929) приходят к заключению, что применение марганцевоокислого калия при отравлении морфином нецелесообразно.

Наряду с марганцевоокислым калием для промывания желудка применяют растворы препаратов, образующие с морфином труднорастворимые соединения: раствор дубильной кислоты и некоторые другие соединения. Правда, имеются указания на то, что растворимость этих комплексов мало чем отличается от растворимости чистого морфина (Г. Бек, 1880; С. Бинц, 1893).

А. Г. Караванов и А. Э. Перельштейн (1937) указывают, что после всасывания морфина хорошие результаты они наблюдали при кровопускании с последующим переливанием крови.

С целью задержать угнетение рефлекторной деятельности ЦНС и предупредить коллапс, используют разнообразные приемы как рефлекторного, так и резорбтивного воздействия на различные отделы и приборы центральной нервной системы.

К методам рефлекторного воздействия на центральную нервную систему можно отнести так называемое *ambulatory treatment*, состоящее в том, что два человека поддерживают больного и водят его по комнате в течение нескольких часов. Однако Вуд (W. Wood, 1875) предостерегает от слишком усердного применения этого метода, так как в результате перевозбуждения может наступить опасное для жизни истощение нервных приборов. Вместо этого он предлагает использовать электрические сетки и холодные души. С. Бинц (1899) рекомендует периодически раздражать индукционным током в течение 10—20 сек. обе половины носовой полости.

Среди мероприятий, направленных на восстановление жизнедеятельности организма при отравлении морфином, исключительно важное значение придается искусственному и продолжительному согреванию тела пострадавшего, так как понижение температуры — одно из важнейших нарушений при остром отравлении морфином (С. Бинц, 1899).

Специальные наблюдения показали, что тепло является сильным раздражителем для дыхательного центра и сердца. Из этого следует, что температура воздуха в комнате, где нахо-

дится отравленный, не должна быть ниже 20° С. Больного нужно хорошо укутать шерстяными одеялами и обложить грелками. Из других физиотерапевтических мероприятий рекомендуются холодные обливания головы, груди и спины отравленного, уложенного в теплую ванну (Лейбермейстер — Leibermeister, 1875).

На фоне адекватной стимуляции рефлекторной деятельности организма рекомендуется также применять и некоторые средства, действующие резорбтивно. К ним относятся, например, такие нежно действующие аналептики, как кофеин и др. (Джордин Бьюметц — Dujardin Beaumetz, 1875; Пален — Palen, 1878). Исследования Бельвилля и сотр. (Y. W. Bellville, 1962) показали, что кофеин действительно смягчает угнетающее действие морфина на дыхательный центр. Хороший эффект авторы отмечают и при назначении атропина. Впервые этот способ лечения отравлений опиатами указали А. Проспер и Лебел (Prosper Albin, Lebel, 1870). Они полагали, что опий и вытяжки из красавки при введении в организм ведут себя как антагонисты. По мнению Дадьюла (Dadeuil, 1865), одна часть атропина нейтрализует только четыре части морфина. Наблюдения на кроликах, а также на людях показали, что при подкожном введении морфина и атропина антагонизм в их действии проявляется только по отношению к зрачку и до некоторой степени по отношению к мозгу. Что же касается действия на сердечно-сосудистую систему и кишечник, то антагонизма между морфином и атропином нет (Камус — Camus, 1865; Митчел, Рин и Мургаус — Mittchel, W. Reen u. I. R. Moorehouse, 1865; Эрленмейер — Erlenmeyer, 1866). Между тем практический опыт не оставлял сомнения в том, что при отравлении морфином атропин оказывал на пострадавших благоприятное действие.

Мурдок (Murdock, 1871) отмечает, что у больной, принявшей 6,0 настойки, выздоровление наступило через 2 часа после подкожного введения 0,015 атропина. При этом, примерно через 30 мин., произошло расширение зрачков. Аналогичные наблюдения приводят и другие авторы (Картер, Шелл, Грейвс, Джонстон — Carter, 1871; Н. S. Schell, 1872; T. T. Graves, 1872; Johnston, 1873; Смит и Оливер — G. M. Smith, 1874; Oliver, 1876; Корбет — Corbet, 1880).

Несколько позднее экспериментально было установлено, что если собаке, отравленной морфином, ввести под кожу несколько миллиграммов атропина, то вскоре у нее сильно повысится кровяное давление, а также участится ритм сердечных сокращений. В механизме такой реакции основную роль играет паралич блуждающих нервов с одновременным реципрокным повышением тонуса симпатических вазомоторных центров (Сали и Френкель — Sahli u. S. Frenkel, 1890; Бинц, 1899).

Механизм терапевтического действия атропина при отравлении морфином, по-видимому, не ограничивается изменениями деятельности аппарата кровообращения и носит более сложный характер. Повышение артериального давления и улучшение кровоснабжения центров головного мозга будет способствовать повышению их устойчивости к действию морфина. Вместе с тем необходимо учитывать и непосредственное действие атропина

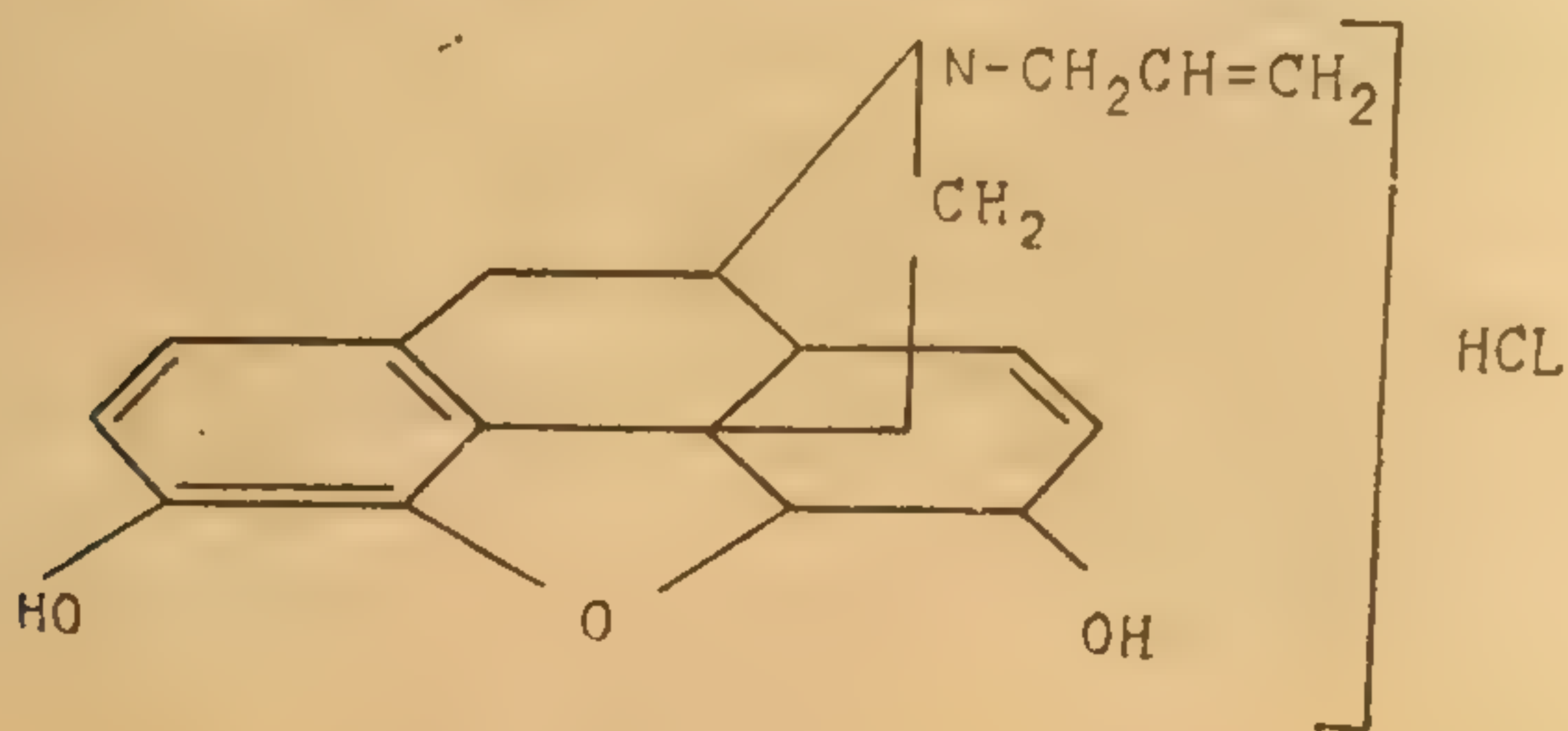


Рис. 41. Налорфин.

на кору головного мозга и другие приборы центральной нервной системы (Г. Гайбах — Н. Neubach, 1878; Люсингер — В. Luchsinger, 1881).

Наряду с успешным применением атропина при отравлении морфином в литературе описаны случаи и неудач (Огл — John Ogle, 1863; Тодд — Todd, 1872).

Имеющиеся противоречия свидетельствуют о том, что этот вопрос требует дополнительного изучения. В литературе есть указания на то, что при отравлении морфином целесообразно вводить под кожу адреналин, камфору, коразол, кордиамин, глюкозу, лобелин, цититон, а также вдыхать 5—7% смесь CO_2 с воздухом или кислородом (Б. А. Варшавский, 1946; В. Н. Лельчицкий, 1947; О. И. Глазов, 1952 и др.).

В последнее время ведутся поиски антагонистов морфина, которые, с одной стороны, устраняли бы побочное действие этого яда, а с другой — могли бы служить надежными средствами лечения отравления морфином.

Из препаратов этой группы наиболее эффективен налорфин (синонимы: Lethidron, Nalline, Antorphinum).

Это белое, кристаллическое вещество, легко растворимое в воде, с температурой плавления 258—260°.

По химическому строению налорфин близок к морфину и отличается лишь наличием аллильного остатка вместо метильного при атоме азота. При действии на центральную нервную систему налорфин вызывает принципиально такие же изменения биоэлектрической активности коры головного мозга, как

морфин, т. е. появление медленных волн с большой амплитудой, с той только разницей, что этот эффект проявляется не сразу, а после латентного периода — 15—30 мин. Однако, если вводить его на фоне морфина, он снимает явления синхронизации, обусловленной морфином (Гольдштейн и Алдунате, 1960). Он устраняет также угнетение дыхания, снижение артериального давления, аритмию сердца и другие изменения в деятельности организма, вызываемые морфином и другими аналгетиками: промедолом, изопромедолом, палфиумом и др. (Андерсон — Anderson, 1955; Ласагна и Бичер — L. Lasagna a. H. K. Beecher, 1956; Китс и Телфорд — A. S. Keats a. Y. Telford, 1956; Винтер и Флатакер — Ch. A. Vinter, L. Flataker, 1956; Биллоу — Y. Bullough, 1959).

Специальные наблюдения показали, что с помощью налорфина можно демаскировать скрытое действие морфина уже в первые дни после его введения в организм и таким образом определить степень пристрастия к этому яду (Виклер — A. Wikler et al., 1953; Мартин и Эйдес — W. R. Martin a. C. G. Eedes, 1962).

Исбелл (H. Isbell, 1956) вводил больным налорфин в течение 42 дней. При этом он не наблюдал каких-либо симптомов привыкания к этому препарату. На этом основании он приходит к заключению, что налорфин мог бы быть хорошим заменителем морфина. Однако препятствием для применения его в клинике является его способность вызывать седативный эффект, а иногда психические сдвиги.

Налорфин очень часто применяется в родильных домах для смягчения токсического действия морфина, используемого с целью обезболивания. В случае опасности угнетения морфином дыхания у новорожденного роженицам вводят налорфин под кожу приблизительно за 10 мин. до родов. При угнетении дыхания у новорожденных он вводится в пупочную вену по 0,0001—0,00025 г (0,2—0,5 мл 0,05% раствора). В случае необходимости инъекции можно повторить с промежутками в 1—2 минуты. Общая доза не должна превышать 0,0001—0,0008 г (0,8 мг; Пеше, Рудиеро — A. Pesce, G. Rudiero, 1958).

Вудс (L. A. Woods, 1956) полагает, что в основе антагонистического действия налорфина против морфина лежат законы физико-химии и что этот процесс разыгрывается на поверхности аксона или клеточного тела вставочного нейрона. Иначе говоря, налорфин блокирует эти образования, адсорбируясь на их поверхности, если он был введен раньше морфина, либо вытесняет последний с поверхности этих тел, если морфин был уже введен в организм.

Целесообразность введения налорфина при наличии признаков морфийной интоксикации станет еще более очевидной, если

учесть, что он сам является аналгетиком (Гарт и Мак Кавлен—
E. R. Hart a. E. L. Mc. Cawley, 1944).

Введение налорфина обычно не сопровождается побочными явлениями и только большие дозы могут вызвать тошноту, мноз, сонливость, головную боль.

При лечении больных, отравленных морфином, следует иметь в виду, что клиническое улучшение состояния больного организма еще не означает полного выздоровления и восстановления функциональной дееспособности центральной нервной системы и аппарата кровообращения. На это указывают примеры, которые приводятся в специальной литературе. Так, Тейлор (1862) описывает один из таких весьма интересных случаев. Речь идет о больном, который на шестой день после выздоровления мог предпринять путешествие, а на одиннадцатый день скончался. На вскрытии было найдено сывороточный выпот в плевре, в перикарде и под паутинной оболочкой, а также расширение сердца с явлениями тигровой дистрофии. Аналогичные случаи приводят и другие авторы: Кинкед (J. Kinkead, 1877), Планта (W. T. Plant, 1877) и др.

Эти факты свидетельствуют о том, что после того, как действие морфина на центральную нервную систему проходит, в фазе последствий в центрах сохраняются скрытые следовые явления. При этих условиях центры находятся некоторое время в неустойчивом состоянии и под влиянием незначительного повода могут впасть в состояние торможения, на что в свое время указывал Н. Е. Введенский.

Выздоровление от отравления морфином большей частью бывает полным. При неполном выздоровлении отдельные симптомы остаются на продолжительное время. Сюда можно отнести, главным образом, ослабление аппетита, расстройство пищеварения, вялость, головную боль, головокружение, шаткость движений. На несколько дней зрачки остаются суженными. К последствиям отравления можно отнести также легкую альбуминурию (Оливер — Olivier, 1871), онемение пальцев (Вудгаус, Брайн — Woodhouse, Braine, 1868), сверлящее ощущение в них и чувство зажатия больших пальцев (Бек — Boeck, 1880). В течение нескольких дней может наблюдаться потеря зрения (Финлей — Finlay, 1868). Р. О. Шендерович (1928) приводит случай морфийного неврита с временным нарушением трофики в мышцах нижних конечностей.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что при наличии известных достижений пути рациональной патогенетической терапии острого отравления морфином только намечаются.

XI

МОРФИНИЗМ И ЛЕЧЕНИЕ МОРФИНИСТОВ

Морфинизм представляет собой одну из наиболее тяжелых форм наркомании. Причиной неудержимого влечения к морфину является его способность быстро и прочно фиксировать в памяти вызываемое им состояние эйфории или повышенного, приятного настроения, которое вытесняет тягостные ощущения и переживания тоски, огорчений, заботы, страха, усталости.

У лиц с выраженным пристрастием к этому яду причиной неудержимого стремления к повторному введению все возрастающих его доз является также чувство лишения или состояния абстиненции.

Вопрос о природе пристрастия к морфину представляется чрезвычайно сложным. Нам кажется, что при изучении этого явления необходим широкий биологический подход, а если иметь в виду человека, который, по выражению К. Маркса, живет больше в обществе, нежели в природе, необходимо также учитывать социальный аспект.

Эйфория, как особая форма переживания чувства, связана с деятельностью всего организма. Однако несомненно и то, что характер эмоции и степень ее проявления в каждый данный момент будут определяться функциональным состоянием центральной нервной системы.

Наблюдения показали, что эмоциональные реакции сопровождаются изменениями деятельности органов, находящихся под контролем коры головного мозга и вегетативной нервной системы, в частности, симпатического ее отдела, регулирующего деятельность сердца, органов дыхания, пищеварения, желез внутренней секреции и т. д. На этом основании В. Джемс (1922) и Н. Н. Ланге (1914) выдвинули теорию, согласно которой причиной возникновения эмоций являются процессы, связанные с деятельностью внутренних органов.

Однако Кэннон считает теорию Джемса—Ланге малообоснованной, так как авторы эти принимали следствие за причину. Опыты Кэннона и его сотрудников, а также наблюдения Ч. Шеррингтона показали, что без возбуждения в центральной нервной системе эмоция, как таковая, не возникает. В противоположность Джемсу и Ланге, Кэннон выступил с утверждением, что физиологической основой возникновения эмоций являются нервные процессы, происходящие в зрительном бугре головного мозга. Свою гипотезу Кэннон основывает на наблюдениях,

которые показали, что возбуждение периферического отдела симпатической нервной системы само по себе эмоций не вызывает.

Многочисленные наблюдения на животных показали, что перз-ные процессы, протекающие в центрах зрительных бугров, действительно имеют непосредственное отношение к возникновению различных эмоций: радости, ярости, страха и др. Вместе с тем необходимо сказать, что в механизме возникновения эмоций у человека зрительные бугры, в сложной системе головного мозга, играют только частную роль. Касаясь этого вопроса, Ньюмен, Перкинс и Уилер (E. Newman, F. Perkins a. R. Wheeler, 1930) писали: «Эмoция является функцией объединенной нервно-мускульной системы. Если внутрителесные и внешнетелесные (выразительные) факторы отсутствуют, то эмоция нет; если кора головного мозга подавлена, то выразительные и органические изменения могут иметь место без эмоций; если нарушен кортикально-таламический баланс, эмоциональный опыт может быть изменен в самом различном виде. Кортикальные, таламические, органические и периферические условия все являются необходимыми. Величайшее значение имеет истолкование возникающей ситуации и связанный с ее пониманием ответ, который определяет, будет или не будет эмоциональная система полной и будут ли участвовать периферические условия в ответе, носящем эмоциональный или неэмоциональный характер. Ценные труды Гэда, Кэннона и других относительно функции зрительного бугра имеют тем большее значение, если мы не добиваемся локализации эмоции в определенном месте мозга».

Пытаясь преодолеть односторонние представления Джемса—Ланге и Кэннона, П. К. Анохин (1949) указывает, что физиологический аппарат эмоций не является чем-то однообразным и постоянным для всех форм внешних раздражителей и для всех стадий развития организма. Поэтому на определенных стадиях развития организма центральный нервный аппарат начинает играть первичную роль в возникновении эмоций.

И. П. Павлов сближал эмоции с инстинктами, подчеркивая при этом целый ряд уже сложившихся и закрепившихся по наследству форм эмоциональных реакций, которые характеризуют отношение животных и человека к изменчивым условиям окружающей среды. При этом он подчеркивает, что для возникновения эмоций, возбуждение должно охватить и кору и подкорку, причем ход возбуждения может быть различным в процессе взаимодействия коры и подкорки. Он может распространяться в обоих направлениях — от подкорки к коре и от коры к подкорке (В. С. Дерябин, 1951).

В процессе взаимодействия организма с условиями окружающей среды постепенно вырабатывается определенный динамический стереотип. Этим и объясняется возникновение чувств как

устойчивых видов эмоционального отношения личности к повторному воздействию окружающей человека действительности. Процесс образования динамических стереотипов разного рода и ломка их и является физиологической основой возникновения различных переживаний, эмоций (И. П. Павлов).

Для понимания характера эмоций и различных форм их проявления огромное значение имеет учение И. П. Павлова о типах высшей нервной деятельности. У слабого типа резкий сдвиг установившихся отношений может вызвать болезненную травму, которая проявится в растерянности, чувстве отчаяния, в пониженной адаптационной способности к изменившейся обстановке. У людей с сильным типом нервной системы такой сдвиг может вызвать более умеренную реакцию, окрашенную при этом в иной эмоциональный тон, с проявлениями способности к сопротивлению и адаптации к новым условиям.

Таким образом, из сказанного становится ясным, что все те воздействия условий окружающей среды, которые способствуют проявлению установившегося динамического стереотипа, будут облегчать возникновение приятных эмоций и переживаний. В этой роли могут выступать самые разнообразные факторы внешней среды, начиная от эстетического созерцания природы и кончая активным участием в том или ином виде трудового процесса.

Возможность радостных переживаний человека как личности находится в прямой зависимости от его кругозора, от уровня интеллектуального развития и эстетического воспитания. Чем уже кругозор и уровень интеллектуального развития человека, чем слабее развит у него эстетический вкус, тем уже будет круг возможностей и поводов, которые могут приводить в движение механизмы приятных эмоций. При этом богатство эмоциональных переживаний человека всегда определяется условиями, при которых формируется личность со всем ее духовным содержанием.

Опыт истории показывает, что в период зарождения и становления новой общественной формации духовный облик людей восходящего класса характеризуется необычайным подъемом интеллектуальной и творческой деятельности. Эмоциональная жизнь общества в целом и отдельных его членов в такие периоды характеризуется увлечением наукой, культурой, искусством и т. д., что обогащает и делает красивой духовную жизнь общества в целом и каждого его члена в отдельности. И наоборот, в периоды упадка общественной формации человечество переживает кризис идеалов, культура и духовная жизнь приходят в упадок. На смену единству приходит индивидуализм, вера в прогресс сменяется скептицизмом и пессимизмом, активная деятельность — апатией и пассивностью. При этих условиях люди теряют интерес и вкус к интеллектуальной деятель-

ности и произведениям искусства, которые перестают питать их чувство прекрасного, приятные эмоции и переживания радости.

В этих случаях люди либо пытаются уйти от жизни и замыкаются в себе, в мире собственных фантазий и, таким образом, искусственно возбуждают в себе иллюзию эмоциональных переживаний, либо вызывают последние с помощью наркотических средств. При наличии таких моральных кризисов человек может стремиться культивировать в себе способность к пустой мечтательности, ради тех или иных «ярких» переживаний, которые у него при этом появляются. Поиски такого рода переживаний становятся самоцелью и превращают человека в своеобразного наркомана.

Опыт клиники свидетельствует о том, что именно люди, обладающие слабой неустойчивой психикой, при наличии соответствующей обстановки, исторических потрясений, личной драмы или в связи с другими обстоятельствами нередко становятся наркоманами, алкоголиками, кокаинистами, морфинистами.

В таком случае мы встречаемся с новым поводом, т. е. с химическим раздражителем, с помощью которого можно привести в движение сложный физиологический механизм эмоциональных реакций с целью искусственного создания эйфории.

Таким образом, динамический стереотип, как физиологический механизм эйфории могут приводить в движение не только социальные факторы и физические раздражители, но также и химические агенты.

Разумеется, что такие агенты должны обладать способностью при введении их в организм оказывать свое действие на центральную нервную систему и, в частности, на зрительные бугры и кору головного мозга. Такого рода яды и, в частности морфин, обладают способностью то в большей, то в меньшей степени поднимать функциональную лабильность приборов центральной нервной системы и тем самым создавать предпосылки для облегчения проведения импульсов и межцентральных связей. Что касается морфина, то он обладает также способностью повышать тормозную функцию коры головного мозга. Именно такое сочетание фармакодинамических свойств морфина придает ему неповторимое свойство вызывать у человека эйфорию на фоне общего успокоения организма.

Однако было бы односторонним и неправильным думать, что морфинизм как форма наркомании связан только с переживанием морфийной эйфории. При трактовке этого явления следует учитывать, что в качестве силы, питающей труднопреодолимое желание к повторному введению яда, является также переживание чувства лишения или абстиненции.

Речь идет о своеобразном переживании морфиниста в фазе последствия, когда эйфория как проявление облегчения и возбуждения центральной нервной системы проходит и на смену ей

является отрицательная фаза реакции на морфин, когда тонус коры и подкорковых центров падает, а связь между ними затрудняется. Субъективно эта фаза переживается как чувство лишения или абстиненции, питающее непреодолимое желание избавиться от неприятных переживаний путем повторного введения этого яда.

Нечто подобное переживают курильщики табака и алкоголики, когда действие никотина и алкоголя на центральную нервную систему проходит и фаза облегчения и эйфории сменяется своеобразным «провисанием» коры, что субъективно переживается как состояние разбитости, беспокойства, вялости при одновременном повышении возбудимости, толкающее наркомана к повторному приему наркотиков.

Абстиненция. Симптомокомплекс абстиненции характеризуется нарушением высшей нервной деятельности и вегетативных функций организма. Если наркоман внезапно лишается морфина, его охватывает тягостное состояние подавленности, сопровождаемое сильными болевыми ощущениями в мышцах и суставах. Кровяное давление то повышается, то резко снижается, как при коллапсе. Температура тела повышается. Нарушается секреция желез, что находит свое выражение в усиленном слюноотделении и слезоточивости. Расстраивается моторная и секреторная деятельность желудочно-кишечного тракта. Больные теряют вес.

Все это неоспоримые признаки нарушения высшей нервной деятельности и центральной регуляции соматических и вегетативных функций организма.

Клиническая картина абстиненции напоминает также синдром, в основе которого лежит нарушение функции половых желез в климактерическом периоде. Такое сходство морфинной абстиненции с проявлениями климакса тем более интересно, если учесть, что морфин и стероидные гормоны по своей структуре имеют много общего. Этот факт дает основание думать, что пристрастие к морфину, наступающее при повторном и длительном введении этого яда, по-видимому, связано с особой формой ассимиляции его клетками центральной нервной системы. В результате он становится одним из компонентов комплекса необходимых условий функционирования эндокринных желез.

Поэтому можно думать, что явления абстиненции у морфинистов будут выражены тем сильнее, чем дальше зашел процесс физиологической и биохимической ассимиляции этого яда.

В обычных условиях морфинист борется с надвигающимися явлениями абстиненции путем введения морфина и, таким образом, восстанавливает тонус коры и функциональную дееспособность подкорковых центров. Если доза морфина, введенного в организм, была эффективной, наркоман испытывает также эйфорию, которая переживается особенно ярко на фоне

предвестников абстиненции. Таким образом, стремление морфиниста к повторному введению все больших и больших доз этого яда подстегивается, образно говоря, «кнутом и пряником».

С одной стороны, его влечет к яду память о приятных переживаниях, вызываемых морфином, а с другой — неприятные тягостные предвестники абстиненции или абстиненция в ее развернутом виде.

При этом следует сказать, что организм человека не остается пассивным к действию морфина. Об этом свидетельствует повышение его выносливости к действию этого вещества, т. е. привыкание.

Привыкание. Механизм привыкания к морфину еще далеко не ясен. Можно думать, что оно является частным случаем привыкания живых систем к ядам, которое широко распространено в природе. Разумеется, что привыкание к морфину человека, обладающего высокоразвитой системой адаптационно-приспособительных реакций, является весьма сложным.

Мичуринская биология учит, что каждый организм строит свое тело из условий окружающей среды и в соответствии со своей природой, т. е. наследственными свойствами, требует для своего развития и нормальной жизнедеятельности определенного или необходимого комплекса условий.

Количественное и качественное изменение этого комплекса влечет за собой определенную форму реакции с обратимым или необратимым нарушением функции организма. Такие формы нарушения хорошо известны. Они наступают как в случае «выпадения» одного из необходимых условий (соли, витамины, белки и др.), так и при попадании во внутреннюю среду организма необычных химических агентов, которые не входят в комплекс необходимых веществ. В таком случае чужеродный химический агент может выступать по отношению к организму как яд. При этих условиях организм стоит перед необходимостью либо уйти из отравленной среды, либо оградить себя от проникновения яда во внутрь, инактивировать его, либо, наконец, ассимилировать его, т. е. привыкнуть к нему и таким образом сохранить свою жизнь.

При историческом подходе к освещению этих вопросов можно убедиться в том, что по мере эволюции животных и совершенствования механизмов их адаптации к изменчивым условиям окружающей среды, меняется диапазон и механизм привыкания к различного рода химическим веществам. Нужно думать, что механизмы привыкания, присущие примитивным формам живых существ, не утратили своего значения и у высокоорганизованных животных и человека.

Опыт биологии учит, что наиболее элементарные формы живых существ, прикованные к месту обитания, обладают менее выраженным консерватизмом наследственности. Они обладают

большой пластичностью, т. е. способностью перестраивать свой обмен в соответствии с изменением внешних условий жизни. Соответственно этому и диапазон привыкания таких организмов к чужеродным веществам или ядам будет довольно широким.

В классических работах Эрлиха и его сотрудников можно найти интересные факты о привыкании к ядам простейших организмов. Представление о степени толерантности к яду может дать опыт Нэвена, который показал, что для подавления в пробирке привыкших трипанозом нужно взять такую дозу яда, которая в сто раз превышает дозу, необходимую для того, чтобы подавить жизнедеятельность исходной культуры. Можно думать, что привыкание к ядам и, в частности, к морфину связано с изменением обмена веществ. Фэгтлин связывает привыкание к ядам с усилением окислительных процессов за счет увеличения числа редоксистем-цистеина и глутатиона, содержащих активные сульфгидрильные группы.

В последнее время много новых фактов, проливающих свет на природу привыкания к ядам, было получено при изучении влияния на обмен веществ у микробов сульфамидов, антибиотиков и других химиотерапевтических средств. При этом оказалось, что характерной чертой метаболизма резистентных бактериальных культур является общее замедление ферментативных процессов (Грессле и Фрост—O. E. Graessle, B. M. Frast, 1946; Готс и Севаг — I. S. Hots, M. G. Sevag, 1948; Беллами и Клибек — W. D. Bellamy, J. W. Klimek, 1948; Клаппер и Хэтерман — W. E. Clapper, M. E. Heatherman, 1950; Н. Н. Артемова, 1950; Е. П. Абрагам, 1951; А. Л. Карташова, О. И. Шевякова, 1952; П. К. Сквирский и А. Ф. Карельская, 1952; Е. Г. Ливкина, 1954; З. М. Михайлова, 1954; О. М. Василенко, 1955; Сантопадре и Бикел — G. Santopadre, J. Bickel, 1955; П. Н. Кашкин, 1956).

Наряду с этим было обнаружено много частных закономерностей: изменение обмена нуклеиновых кислот (Смоленс и Фогт — J. Smolens, A. B. Vogt, 1953; В. Д. Жестянникова, 1954; В. В. Белянский, 1957), нарушение ассимиляции аминокислот (Гал и Родвелл — E. Gale, A. W. Rodwell, 1948; Д. Грюнберг, Я. Шкода, Ф. Шорм, 1955; А. Ф. Мороз, 1956, 1957, 1960).

Некоторые устойчивые микробы приобретают способность вырабатывать новые ферменты и другие вещества (В. В. Акимович, 1952; Вакци, Гал и Кубини — L. Vaczi, K. Gal, M. Kubinyi, 1955; Чаберт и Дебрюж — V. Chabbert, J. Debruge, 1956).

Кроме приведенных фактов, в литературе имеются и другие данные, свидетельствующие о том, что привыкание микробов к ядам связано с глубокой перестройкой обмена веществ, которая может привести к изменению взаимоотношений между организмом и средой. В этом направлении особенно наглядны

наблюдения, которые показали, что привыкание организма к тому или иному яду может пойти так далеко, что последний начинает ассимилироваться и становится одним из элементов в комплексе условий, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма.

Так, например, известно, что при длительной обработке микробов небольшими дозами стрептомицина они привыкают к нему не только в смысле повышения резистентности, но начинают нуждаться в нем для нормальной жизнедеятельности (С. Н. Муромцев, 1955).

Это может служить живой иллюстрацией одного из законов диалектики: яд становится фактором жизни.

Сравнительные наблюдения показали, что привыкание обнаруживают не только простейшие организмы, но и высокоорганизованные животные и человек. О возможности привыкания человека к различным ядам было известно уже в глубокой древности.

Приведенные нами факты показывают, что при трактовке привыкания к ядам необходимо учитывать, с одной стороны, физиологическую адаптацию к яду, а с другой — возможность его ассимиляции и известную перестройку обмена веществ. Это относится, в частности, и к морфину, который по своему строению имеет много общего с такими метаболитами, как продукты стероидного обмена, желчные кислоты, некоторые витамины и гормоны.

Опыты на высших животных и клинические наблюдения на людях показали, что привыкание к морфину наступает при любом способе введения этого яда в организм, особенно большой степени оно может достигать у собак (Гильдебрандт — F. Hildebrandt, 1929).

Шмидту и Ливингстону (C. F. Schmidt a. A. E. Livingston, 1933) удалось показать, что после однократного введения животному массивной дозы морфина можно наблюдать явление тахифилаксии, т. е. устойчивости к повторному введению этого яда, которое они рассматривают, как проявление острого привыкания («acute tolerance»). При этом такие признаки морфийной интоксикации, как рвота, мышечная слабость, угнетенное состояние, нарушение координации и другие, либо отсутствуют, либо проявляются в слабой степени (Г. Е. Батрак, 1940).

Специальные наблюдения Кислинга, Гросса, Александера и др. (H. H. Keasling, E. G. Gross, F. A. D. Alexander, Ch. Hirschler a. L. Marschall, 1959) показали, что при ежедневном введении собакам морфина спустя 16 дней эта доза уже не повышала болевого порога.

Механизм привыкания к морфину у высших животных, а тем более у человека крайне сложен. Можно думать, что в его основе лежит, с одной стороны, перестройка физиологической ре-

гуляции функций, а с другой — изменение обмена веществ и процессов выделения.

Значение клеточного метаболизма в механизме привыкания к морфину высших животных и человека подтверждается опытами на тканевых культурах (Сэмура, 1933, и др.).

Наряду с этим определенную роль может играть также активизация различных механизмов нейтрализации этого яда в организме (Марме — W. Marme, 1883; Фауст, 1905; Штаркенштейн — E. Starkenstein, 1924; Пирс и Планта — J. H. Pierce a. O. H. Plant, 1928—1932; Хотта — Hotta, 1931; Гросс и Томпсон, 1940, и др.).

На основании своих опытов Вудс (L. A. Woods, 1954), Вей (Way et al., 1954) приходят к заключению, что привыкание к морфину и разрушение его в организме не связаны между собою.

В. А. Горовой-Шалтан (1940, 1944) пытался объяснить морфийную эйфорию, привыкание и абстиненцию с позиций учения Н. П. Кравкова о фазах действия ядов. Однако его концепция носит, по существу, умозрительный характер.

В литературе имеются данные, которые дают основание думать, что в механизме привыкания к морфину и в патогенезе морфийной абстиненции определенную роль играют нарушения функции эндокринных желез и, в частности, изменение деятельности адреналовой системы и функции половых желез (Мак Кей и Мак Кей — E. M. Mc. Kay a. L. L. Mc. Kay, 1926; E. M. Мак Кей — E. M. Mc. Kay, 1931; Шерб — Y. C. Szerb, 1953; Насмич — P. A. Nasmyth, 1954; Джорж и Вей — R. George a. P. Z. Way, 1955; Бриггс и Мунсон, 1953, 1955; Мунсон и Бриггс — F. P. L. Munson a. F. N. Briggs, 1955; Охлер и Севи — A. Ohler a. R. W. Sevy, 1956; Фрезер и сотр. — H. F. Fraser et al., 1957; Гуилемин с сотр. — R. Guilemin, 1958; Сузуки — T. Suzuki et al., 1959; Мак Дональд — Mc. Donald, 1959).

Литературные данные свидетельствуют о том, что действие морфина на секрецию АКТГ носит двухфазный характер: первая фаза — стимуляция, сменяется затем торможением секреции этого гормона. Спорным остается вопрос о механизме действия морфина на секреторную деятельность передней доли гипофиза. Можно думать, что морфин оказывает прямое действие на центральную нервную систему, в частности на центры гипоталамуса, и стимулирует выработку гипотетического гормона, который, как полагают, при стрессе увеличивает выработку АКТГ в передней доле гипофиза (Гаррис — G. W. Harris, 1955). Если это предположение верно, то стимулирующее действие морфина на выработку АКТГ должно блокироваться налорфином (Вудс — L. A. Woods, 1956) и, наоборот, если бы налорфин оказался неэффективным, то можно было бы думать, что морфин действует непосредственно на переднюю долю

гипофиза (Сайерс — G. Sayers et al., 1958). Для выяснения этого вопроса Бурдетт, Лимен и Мунсон (B. H. Burdette, S. Leeman a. P. L. Munson, 1961) провели специальные наблюдения на крысах, находившихся в состоянии пентобарбиталового наркоза (4 мг/100,0 г веса). Вслед за этим животным вводился морфин (0,025—2,0 мг/100,0 г веса). Налорфин (0,015—2,0 мг/100,0 г веса) вводился спустя 10 сек. после впрыскивания морфина. Стресс вызывался гистаминфосфатом (1 мг/100,0 г веса) через 10 мин. после введения морфина и налорфина. В качестве теста для суждения о характере реакции гипофизарно-надпочечниковой системы при этих условиях служило содержание в надпочечнике аскорбиновой кислоты (Сейерс и Сейерс — G. Sayers a. Sayers, 1948). К признакам, указывающим на прямое действие морфина на центральную нервную систему, относили: гипотоническое состояние, аналгезию, каталепсию, угнетение дыхания и диуреза (Винтер — C. A. Winter et al., 1954). Все эти явления снимаются налорфином. Доза налорфина, необходимая для устранения этих явлений, составляет $1/16$ — $1/32$ дозы морфина.

Таким образом, сферой приложения действия морфина и налорфина как антагонистов является центральная нервная система. Причем в первой фазе действия морфин стимулирует секрецию АКТГ у ненаркотизированных крыс (Насмич, 1954), а во второй фазе стимуляция сменяется торможением. Этот эффект может быть снят налорфином в дозе, равной $1/6$ дозы морфина (Джорж и Вей, 1955).

Стимулирующее действие морфина на секрецию АКТГ не проявляется у животных после разрушения или повреждения и них участка мозга в области среднего возвышения (Median eminence). Экспериментальный анализ приводит авторов к заключению, что изменение деятельности гипофизарно-адреналовой системы под влиянием морфина носит вторичный характер и является следствием его действия на центральную нервную систему. Что касается морфина и налорфина как антагонистов, то они, по-видимому, действуют на одну и ту же сферу (Джорж и Вей, 1959). По отношению к гистамину налорфин ведет себя скорее как его синергист.

Клинические и экспериментальные исследования показывают, что при повторном введении морфина в организм высших животных и человека он становится привычным раздражителем центральной нервной системы. Однако реакция на действие этого яда со стороны различных отделов и приборов центральной нервной системы неодинакова.

Так, «высокоорганизованные» отделы центральной нервной системы отличаются более высокой чувствительностью к действию морфина, чем менее дифференцированные ее образования. Так, например, оказалось, что при повторном введении

морфина дыхательный центр собаки перестает реагировать на 1800-кратную дозу этого яда, в то время, как чувствительность центров блуждающих нервов по отношению к начальной дозе не изменялась.

Повторное введение одной и той же дозы морфина на протяжении продолжительного отрезка времени вызывает приблизительно одинаковое замедление пульса, обусловленное действием морфина на центры блуждающих нервов.

Таким образом, более древние, малолабильные и более пластичные образования центральной нервной системы обнаруживают довольно быстрое привыкание к морфину, связанное, по-видимому, с его биохимической ассимиляцией (Эдди, 1955).

Теория клеточной или биохимической адаптации, предложенная в свое время Клоэтта (M. Cloetta, 1903), имеет много сторонников, но экспериментально обоснована слабо. Это явилось основанием для Такемори (A. E. Takemori, 1962) изучить этот вопрос на крысах-морфинистах с использованием метода Варбурга для определения напряжения дыхания в тканях мозга.

Действие морфина на напряжение окисления в тканях мозга изучалось на фоне KCl, обладающего способностью стимулировать дыхание клеток мозга (Ашфорд и Диксон — S. A. Ashford a. K. S. Dixon, 1935). Наблюдения показали, что дыхание кусочков мозга на фоне стимуляции KCl угнетается морфином ($1 \cdot 10^{-3}$ M) почти на 40%. У крыс-морфинистов, получавших морфин внутривенно — 15 мг/кг два раза в день, те же дозы морфина не угнетали дыхания кусочков мозга. После отнятия у крыс морфина чувствительность тканей мозга к его действию восстанавливалась через 7 дней.

Таким образом, адаптация клеток мозга крыс к морфину развивается довольно быстро, но также быстро и проходит. Быстрое восстановление чувствительности клеток мозговой коры к угнетающему действию морфина наступает также после введения крысам-морфинистам налорфина (10 мг/кг) за 30 мин. до умерщвления животных. При этом многие авторы подчеркивают важность соотношения между концентрацией морфина и налорфина как его антагониста (Грубер — S. M. Gruber, 1954; Ораховец — P. D. Oranovats, 1954; Миллер — Y. M. Miller et al., 1955; Коста и Баникастл — P. Y. Costa a. D. D. Banycastl, 1955; Кохин и Аксельрод — Y. Cochin a. Axelrod, 1959, и др.).

Сравнительно новые и высоколабильные отделы центральной нервной системы также, по-видимому, привыкают к морфину. Но это привыкание носит иной характер. Оно осуществляется, очевидно, за счет снижения чувствительности этих образований к действию яда, т. е. по пути физиологической адаптации с расширением диапазона усвоения необычных ритмов хронического раздражения.

Именно этим нужно, по-видимому, объяснить то, что пристрастие и привыкание не всегда развиваются параллельно. Поэтому с пристрастием к морфину, в основе которого лежит физиологическая адаптация к этому необычному химическому раздражителю, бороться легче, чем с теми формами наркомании, когда пристрастие сопровождается привыканием, т. е. более глубокой биохимической ассимиляцией яда.

Характерной чертой привыкания к наркотикам является «перекрестная» толерантность. Так, на фоне хронического отравления морфином реакция животных на действие героина ослабевает (Бабель — Babel, 1904; Майерс — Mayers, 1916; Моэль и Эттингер, 1926; Доунс и Эдди — A. W. Downs a. N. B. Eddy, 1928; Хотта — Hotta, 1931). Правда, другие авторы такого снижения активности препаратов из группы опия на фоне морфина не наблюдали (Биберфельд — Biberfeld, 1916). Больше того, Д. М. Лавров (1926) указывает, что однократное введение морфина кролику вызывало, по его наблюдениям, повышение чувствительности к повторному введению этого яда.

Изложенные нами факты и представления о механизме пристрастия и привыкания к морфину делают понятным тягостные переживания больных при внезапном лишении их морфина и причину введения все возрастающих доз этого яда.

Повторное воздействие все возрастающих доз морфина ведет к истощению и расшатыванию коры головного мозга со всеми вытекающими отсюда последствиями: ослаблением у больных воли, памяти, интеллекта на фоне общей эмоциональной неустойчивости и других вегетативных нарушений. В основе истощения коры лежит изменение обмена веществ и, в частности, катехоламинов (Гиммельсбах — С. К. Himmelsbach, 1943; Фогт — M. Vogt, 1954; Кавмакалан и Вудс — S. Kavmakalan a. G. A. Woods, 1956; Мейнерт и Клингман — E. W. Maynert a. G. I. Klingman, 1962).

Нужно думать, что в патогенезе нарушений, характеризующих хроническую морфийную интоксикацию организма, определенную роль играет нарушение центральной регуляции и корреляции деятельности эндокринных желез, а также тканевого обмена веществ.

Приведенные нами факты свидетельствуют о том, что такие явления, как эйфория, абстиненция и привыкание по своей природе чрезвычайно сложны и в развернутом виде присущи только человеку с его высокоразвитыми большими полушариями головного мозга.

Терапия. Рациональная терапия морфинизма, естественно, должна быть патогенетической, т. е. основываться на знании как механизма эйфории и абстиненции, так и привыкания к этому яду. При этом нужно решить, по крайней мере, три задачи:

1) найти средство, с помощью которого можно было бы дать возможность больному забыть морфин;

2) стабилизировать кору и подкорковые центры, чтобы предупредить явления абстиненции;

3) восстановить утраченное здоровье.

Следует сказать, что в настоящее время лечение морфинизма носит, по существу, эмпирический характер, о чем свидетельствует, в частности, многообразие точек зрения и предложений на этот счет. Практически лечение морфинизма сводится к отнятию морфина и применению различных средств для профилактики и смягчения симптома абстиненции.

Способы отнятия у больного морфина могут быть различными. И. В. Стрельчук (1956) описывает четыре метода лишения больного морфина: 1) постепенное уменьшение вводимой дозы; 2) внезапное лишение, применяемое только у физически здоровых морфинистов; 3) третий способ также сводится к быстрому отнятию морфина, однако период деморфинизации длится, в зависимости от состояния больного и степени привыкания, от 3 до 10 дней; 4) четвертый метод заключается в том, что морфин отнимается у больного, находящегося в состоянии амитал-натриевого сна.

Следует отметить, что при любом методе отнятия морфина больные, как пишет И. В. Стрельчук, «становятся крайне назойливыми, изводят врачей» и требуют инъекции морфина, не останавливаясь перед угрозами и т. д.

Для смягчения явлений абстиненции многие авторы рекомендуют назначать различные снотворные и наркотические средства: скополамин, люминал, уретан, хлороформ, веронал, алкоголь, хлоралгидрат, авертин, сернокислую магнезию и другие снотворные и наркотические средства (А. Д. Турова, Палисов и Яковлев, 1943; В. М. Шпак, 1949; Н. П. Кравков, 1925; Мельский и Мухин, В. В. Строганов, 1928; Н. В. Вершинин, 1952; С. В. Циганов, 1957). Все эти рекомендации покоятся на представлении о том, что морфин является наркотиком и поэтому может быть заменен одним из вышеназванных наркотических средств.

Чаттарджи и Датта (Р. К. Chatterjee, J. K. Datta, 1956) описали случай излечения морфиниста с тяжелой формой пристрастия с помощью мефнезина (0,5 три раза в день). Закель, М. Я. Серейский и др., рекомендуют для облегчения абстинентного синдрома вводить морфинистам ежедневно глюкозу с инсулином (10—20—40 ед.) в течение 8—10 дней. В. А. Горовой-Шалтан (1943) предложил лечить морфийную абстиненцию антитиреоидином.

В последнее время делаются попытки бороться с явлениями морфийной абстиненции с помощью налорфина, который является физиологическим антагонистом морфина. Так, Картер

и Виклер (R. L. Carter а. A. Wikler, 1954) сообщают, что им удалось снять явления, характеризующие синдром абстиненции, у собак: беспокойство, слезотечение, саливацию, движение челюстей, риноррею, рвоту, мочеиспускание, тремор, которые наступали у них при отнятии морфина, вводившегося им в течение семи дней. Эти опыты расширяют наши представления о фармакодинамических свойствах налорфина и глубже раскрывают природу самой абстиненции.

В
ляющ
миок
с цел
что п
Сюда
пераб
ные н
ность
щий
поним
ким-то
му в с
Одни
ляется
и боль
ниях н
«Тот, н
(1931),
рапией
придер
Особе
ужасны
У боль
нием мо
сердечно
замедля
органам.
страха,
сонница.
действия
1931).

Опасно
- Р.

XII.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ МОРФИНА

В практической медицине морфин применяется как болеутоляющее средство при перитонитах, грудной жабе, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях и др., а также с целью профилактики и терапии шока. С. Бинц подчеркивает, что при ряде заболеваний морфин является средством выбора. Сюда можно отнести длительные неизлечимые невралгии, иноперабельные формы рака и др. В этих случаях продолжительные нервные мучения более вредны для больного, чем опасность пристрастия и привыкания к этому яду. Врач, поступающий формально из боязни морфинизма, «недостаточно ясно понимает положение вещей, если он в подобных случаях с каким-то священным ужасом отказывает несчастному умирающему в самом лучшем успокаивающем средстве» (С. Бинц, 1893).

Одним из важнейших показаний к назначению морфина является нарушение аппарата кровообращения. Декомпенсация и боль часто идут рука об руку. Поэтому при таких заболеваниях наперстянка и морфин нередко дополняют друг друга. «Тот, кто владеет этими средствами,— говорит М. Я. Арьев (1931),— тот уже в большей степени владеет лекарственной терапией сердечно-сосудистого больного». Такой же точки зрения придерживаются Эндес и др. (Edens, 1930).

Особенно эффективен, а порой и незаменим, морфин «при ужасных состояниях грудной жабы» (Кюльбс — Kulbs, 1930). У больных с нарушением кровообращения, дыхание под влиянием морфина становится более медленным и глубоким. Ритм сердечной деятельности после начального небольшого учащения замедляется, улучшается приток крови к жизненно важным органам. В результате больные успокаиваются, исчезает чувство страха, самочувствие поднимается, проходят усталость и бессонница. Терапевтические дозы морфина непосредственного действия на сердечную мышцу не оказывают (М. Я. Арьев, 1931).

Опасность задержки диуреза при этом преувеличена (Гоппман — P. Norrman, 1928). В связи с этим до сих пор не решен вопрос о целесообразности применения морфина при эклампсии. Так, В. В. Савич (1936), основываясь на данных Ленца и Ярдена (Lenz, Jurdin, 1899), Граудена (Graudin, 1900), Рей Гровеса (Reu Groves, 1901), Роутри (Rowtrec, 1922), Селицкого (1926), Кустера и Еркардта (Kuster a. Ehrkardt, 1927), Ансель-

мино и Гофмана (K. J. Anselmino, F. Hofmann, 1931), Кеннеди и Уортиса (Kennedi a. Wortis, 1931), Гофбауера (Hofbauer, 1933), Бровкина (1934), а также на собственных наблюдениях, резко выступает против назначения морфина при лечении эклампсии. В противоположность этому, В. В. Строганов (1934), А. Н. Егоров (1935), А. П. Николаев (1939) горячо рекомендуют морфин при этом заболевании.

Морфин показан также как профилактическое средство при наркозе. Имеются указания на то, что морфин и героин смягчает течение лучевой болезни.

Противопоказаниями служат детский возраст до 5 лет, особенно до прорезывания зубов, старческий возраст, выраженная общая слабость, а также истощение коры и дыхательного центра. Морфин противопоказан и при судорожных состояниях, в частности, при столбнячной интоксикации, когда скорее показан наркоз, при психопатических реакциях, психической неуравновешенности, при гиперемии мозга (лихорадка), при беременности и в период кормления. Противопоказаниями являются также все повреждения со значительными разрушениями черепа и мозга, а также тяжелый шок с пониженным кровяным давлением ниже 80 мм Hg. А. А. Реккандт (1935) считает морфин противопоказанным при язвенной болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорошо известные недостатки морфина, а также трудности его получения ставят исследователей перед необходимостью поисков его заменителей, обладающих достаточно выраженным анальгезирующим действием, но без сопутствующих этому побочных нежелательных явлений.

Сведения о путях синтеза заменителей морфина и принципах их классификации можно найти как в классических источниках (Н. П. Кравков, М. П. Николаев, 1948; Мейер и Готлиб), так и в трудах современных авторов (Н. А. Преображенский и Э. И. Генкин, 1953; Н. М. Туркевич, 1961; М. Д. Машковский, В. В. Закусов, С. В. Аничков, Эдди и др.).

Анализ и сопоставление данных, характеризующих фармакологические свойства заменителей морфина, свидетельствуют о том, что поиски ученых в этом направлении привели к значительным успехам. Вместе с тем, можно с полным основанием сказать, что в настоящее время мы еще далеки от конечной цели — получить высокоэффективный заменитель морфина, равный или превосходящий его по силе болеутоляющего действия, но лишенный основных его недостатков.

Можно ли вообще получить такой идеальный препарат?

Шауман (O. M. D. Schaumann, 1956) полагает, что это безнадежное дело и что усилия исследователей в этом направлении не имеют никакой перспективы. Такой печальный прогноз он пытается обосновать ссылкой на то, что так называемые побочные, отрицательные стороны морфина и его заменителей являются неотъемлемыми чертами, свойствами специфических анальгетиков и что сила анальгетического эффекта этих препаратов растет параллельно со степенью выражения побочных явлений, и наоборот. В связи с этим автор поднимает такие сложные вопросы, как природа боли, механизм анальгезии и методы определения силы анальгетического действия специфических препаратов в условиях эксперимента и клиники.

В своем обзоре Кругер и др. (H. Krueger et al., 1941) указывают, что в механизме болеутоляющего эффекта наряду с действием препаратов на центральную нервную систему определенную роль играют и периферические компоненты, в частности, изменение функционального состояния блуждающих нервов, т. е. той системы, которая имеет непосредственное отношение к таким побочным явлениям, как тошнота, рвота, запор и др. Это усложняет механизм болеутоляющего действия морфина и делает его до известной степени расплывчатым.

Шауманн указывает, что характерными чертами специфических анальгетиков, т. е. морфина и его аналогов, являются: ана-

гезия, угнетение дыхания, действие на моторику кишечника, центральное возбуждение кошек и мышей, гипергликемический эффект, действие на температуру тела, способность вызывать привыкание. «Таким образом,— говорит автор,— нельзя сказать, что угнетение дыхания и запирающий эффект являются побочным действием. Они неотделимы от их аналгетического действия». При этом он ссылается на данные Эдди (N. B. Eddy, 1932), Эмерсона и Мудей (G. A. Emerson a. C. R. Moodey, 1935), Кара (N. B. Carr, 1947), Скота (C. C. Scott, 1947) Шауманна, Джiovанини и Джохима (O. Schaumann, M. Giovannini a. K. Gochum, 1952), которые наблюдали, что число фекальных шариков у кроликов и крыс снижалось параллельно с углублением аналгезии.

Признаки неспецифических аналгетиков: 1) токсичность, 2) спазматическое действие, 3) местная анестезия, 4) торможение определенных энзимов. Сила их неспецифического действия не соответствует глубине аналгетического эффекта. Разницы по силе аналгетического действия между оптическими изомерами нет. Их действие не снижается нолорфином (Шауманн, 1956). К несчастью, это справедливо также и для способности вызывать привыкание. Поэтому невозможно найти морфиноподобный аналгетик без нежелательного привыкания. Все попытки в этом направлении были безуспешны.

Важнейшим критерием для специфического действия аналгетиков является возможность устранения его нолорфином.

Таким образом, имеются четыре характерных признака специфических аналгетиков: 1) зависимость действия от малейшего изменения структуры, 2) различие в активности оптических изомеров, 3) антагонизм по отношению к ним нолорфина, 4) параллелизм между силой их действия и глубиной аналгезии.

При оценке силы аналгетического действия того или иного препарата исключительное значение имеют методы. За последние 10—15 лет было предложено более 50 методов оценки эффективности аналгетиков (Шауманн, 1956). Однако методы эти неравноценны и поэтому данные, полученные различными авторами, весьма противоречивы. Большие расхождения могут быть между данными, полученными в условиях эксперимента и в условиях клиники на людях. Поэтому нужно согласиться с указанием А. К. Сангайло, что при оценке эффективности того или иного аналгетика необходимо пользоваться не одним, а несколькими методами и проводить наблюдения на различных животных с последующим испытанием препарата в клинике.

Высказывания Шауманна (1956) подтверждаются и другими авторами. Так, Шимано, Вендель и Росс (Y. Shemano, H. Wendel a. S. D. Ross, 1961) указывают, что за последние 20—30 лет были проведены сотни исследований с целью получить аналге-

тик, подобный морфину, но лишенный его так называемых побочных свойств, о которых говорилось выше. Среди сотен новых препаратов наиболее эффективным оказался «Phenazocine» (Dl — 2' — Hydroxy — 5,9 — dimethyl — 2 — phenethyl — 6,7 — benzomorphan Hydrobromide). Мей и Эдди (E. L. May and N. B. Eddy, 1935) сообщили, что при подкожном введении мышам этот препарат оказался в 10 раз сильнее морфина. Нейрофизиологические и общепармакологические свойства феназоцина были недавно исследованы Тедешчи с сотр. (D. H. Tedeschi, 1960), а также Шимано с сотр. (1961). При этом было установлено, что феназоцин, как и морфин, являясь сильным анальгетиком, вызывает в то же время привыкание, угнетение дыхания, брадикардию, запор и другие явления, характерные для специфических анальгетиков. Вместе с тем автор, указывает на то, что угнетающее действие этого препарата на дыхание и артериальное давление (у анестезированных собак) выражено в меньшей степени, чем у других препаратов этой группы.

В нашей стране наибольшее распространение в качестве заменителя морфина получил промедол, синтезированный Н. Н. Назаровым.

Фармакологические свойства этого препарата были изучены М. Д. Машковским и В. И. Ищенко (1952), А. К. Сангайло, Р. Б. Стрелковой (1961), Г. Е. Батрак и В. К. Бондарем (1963) и др.

К сожалению, промедол также не лишен недостатков, присущих морфину. Таким образом, все складывается как-будто в пользу концепции Шаумана о безнадежности поисков рациональных заменителей морфина. Вместе с тем история естествознания свидетельствует, что творческая мысль не знает пределов в решении, казалось бы, неразрешимых задач. При оценке огромных усилий, которые были затрачены химиками на поиски более совершенных заменителей морфина, нельзя не обратить внимания на то, что эти поиски велись ощупью, путем эмпирического отбора наиболее эффективных препаратов, способных повышать болевой порог. Нам кажется, что на этом пути добиться успехов трудно. Действительных успехов можно ожидать только при направленных поисках, основанных на знании природы боли и фармакодинамических свойств морфина с учетом его способности повышать выносливость высокоорганизованных животных и человека по отношению к наркотикам, травме и другим неблагоприятным условиям.

По мере проникновения в тайну морфина и болевых ощущений будут создаваться и научные предпосылки для получения действительно рациональных заменителей морфина. При этом решение этой задачи во многом будет зависеть от творческого сотрудничества химиков с биологами, фармакологами и биохимиками.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ¹

Абутков. К вопросу об угнетающем влиянии опия, морфина и кодеина на желудочное пищеварение и количество HCl у здоровых. Дисс. СПб, 1890.

Алешин И. А. К анализу механизма проявления некоторых периферических эффектов в действии морфина. Матер. IX Всес. фарм. конф., Свердловск, 1961, с. 5.

Алипов Г. В. Операционный плевропульмональный шок и сходные с ним состояния. Автореф. докт. дисс. М., 1948, с. 51.

Александров М. С. Влияние морфина на слюноотделение и повышение температуры тела, вызванное тетрагидро-β-нафтиламином.— В кн.: Уч. зап. Ленингр. пединст. им. А. И. Герцена, т. 88, 1953, с. 77.

Андреева З. Л. К вопросу о тактильной и болевой чувствительности кожи в нормальных и патологических условиях. «Воен. мед. сборн.», т. 3, 1941, с. 243.

Анохин П. К. Узловые вопросы изучения высшей нервной деятельности; гл. «Физиологическая архитектура эмоций».— В кн.: Сб. «Пробл. высш. нервн. деят.», М., АМН, 1949.

Арушанян Э. Б. Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка. Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передаче. Л., 1958, с. 80.

Арушанян Э. Б. В кн.: Вопр. нервн. регул. животн. и чел. орг. в мозгу в услов. нормы и патолог. Чита, 1958, с. 184.

Аршавский И. А. Нервн. регул. деят. серд.-сосуд. сист. в онтогенезе. Биомедгиз, 1936.

Аршавский И. А. К эволюции вазомоторного центра в онтогенезе. «Физиол. журн. СССР», т. 30, 1941, с. 65.

Аршавский И. А. Аршавская Э. И., Вейнгер Р. А. и др. Принцип так называемой двойной антагонистической иннервации и регуляции деятельности различных систем органов (в частности, сердца) в свете данных онтогенеза.— В кн.: Докл. VII Всес. съезда физиол. М., 1947, с. 285.

Аршавский И. А. Механизм наркоза в свете учения школы Введенского—Ухтомского и данных физиологии и онтогенеза. «Фарм. и токсикол.», т. 12, 1949, с. 19.

Асратян Э. А. Очерки по этиол., патол. и терап. травм. шока. М., 1945.

Аствацатуров М. И. Психосоматические взаимоотношения при заболеваниях внутренних органов.— В кн.: Лекц. для врач. усоверш. ЛГИУВ, 1934, с. 125.

Айдарханов Б. А. О влиянии эфирного наркоза на течение экспериментального шока. Автореф. канд. дисс., Алма-Ата, 1951.

Базилевская Н. А. Семиреченские расы опийного мака и вопрос о происхождении его культуры.— В кн.: Тр. по прикл. бот., генет. и селекц. Л., 1928, с. 95.

Баньковский А. И., Муравьева В. И. Сравнительная оценка методов определения морфина в опие.— В кн.: Тр. ВНИИ лек. раст., 1950, в. 10, с. 145.

¹ При написании монографии использована огромная литература, однако в «Указателе» приведены лишь основные источники.

Баренбаум М. А. Шок.— В кн.: Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 16, 1954, с. 136—141.

Батрак Г. Е. Об адреналиновом шоке. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 9, 1940, с. 93.

Батрак Г. Е. Роль эмоции в патогенезе адреналинового шока. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 21, 1946, с. 21.

Батрак Г. Е. Изменения реактивности вазомоторных центров под влиянием наркоза. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 22, 1946, с. 38.

Батрак Г. Е. О динамике гипотонии и функциональных изменениях вазомоторных центров при адреналиновом шоке. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 12, 1947, с. 444.

Батрак Г. Е. О взаимоотношении между вегетативными центрами. «Врачеб. дело», 1949, № 4, с. 1.

Батрак Г. Е. Критика механистических теорий наркоза. «Врачеб. дело», 1950, № 11, с. 1.

Батрак Г. Е. Роль адреналина в механизме гипотонии при шоке. «Врачеб. дело», 1953, № 3, с. 1.

Батрак Г. Е. и Сябро П. И. О влиянии адреналина на биотоки коры головного мозга собаки в различные фазы наркоза.— В кн.: Тез. докл. 16 итог. научн. конф. ДМИ. Киев, 1954, с. 8.

Батрак Г. Е. О функциональном состоянии коры головного мозга во время наркоза.— В кн.: Тез. докл. 17 итог. научн. конф. ДМИ, Днепропетровск, 1955, с. 5.

Батрак Г. Е. О влиянии наркоза на деятельность больших полушарий головного мозга.— В кн.: Тез. докл. VIII Всес. съезда физиол. Киев, 1955, с. 62.

Батрак Г. Е. и Фрейдлина А. З. О влиянии морфийно-эфирного наркоза на поглощение сахара крови корою головного мозга.— В кн.: Тез. докл. 17 научн. конф. ДМИ, Днепропетровск, 1955, с. 17.

Батрак Г. Е. О влиянии морфийно-эфирного наркоза на обмен остаточного азота между кровью и корою головного мозга собаки.— В кн.: Тез. докл. научн. конф. ДМИ, Днепропетровск, 1955, с. 8.

Батрак Г. Е. и Гуральник Г. П. Об обмене сахара между кровью и корою головного мозга собаки при адреналиновом шоке.— В кн.: Тез. докл. научн. конф. ДМИ, Днепропетровск, 1955, с. 9.

Батрак Г. Е. Про механизм морфийно-эфирного наркозу.— В кн.: Тез. докл. V з'їзду Укр. тов. фізіол. Київ, 1956, с. 21.

Батрак Г. Е. и Хрусталева С. И. О роли морфина в механизме морфийно-эфирного наркоза.— В кн.: Сб. научн. раб. ДМИ, Днепропетровск, т. 1, 1956, с. 19.

Батрак Г. Е. Проблема обезболивания. Киев, Госмедиздат УССР, 1957.

Батрак Г. Е. и Гутина М. А. О напряжении окислительных процессов в головном мозгу при морфийно-гексеналовом наркозе.— В кн.: Матер. IX Всес. фармак. конф. Свердловск, 1961, с. 20.

Батрак Г. Е. и Доронин А. Г. О влиянии морфина на устойчивость животных к эфиру в онтогенезе. «Журн. фармак. и токсик.», т. 14, 1961, № 4, с. 410.

Батрак Г. Е. и Дубич С. Я. О влиянии морфина на устойчивость к эфиру ваготомированных собак в онтогенезе.— В кн.: Матер. XIV конф. физиолог. Юга РСФСР. Краснодар, 1962, с. 27.

Батрак Г. Е., Бондарь В. К., Зленко Е. Т. и Мельникова А. П. О патогенезе морфийной интоксикации.— В кн.: Матер. X Всес. конф. фарм. Волгоград, 1962.

Беритов И. С. О происхождении психо-неврологических симптомов по данным электроэнцефалографии при черепных ранениях.— В кн.: Тр. Ин-та физиол. Груз. ССР, т. 6, 1945, с. 319.

Бехтерев В. М. и Миславский Н. А. Об отравлении зрительных бугров у животных и человека (Бехтерев). О дыхательном центре (Ми-

славский). «Арх. псих., нейрол. и судебн. психопатол.». Харьков, 1886, с. 112.

Бехтерев В. М. О влиянии мозговой коры человека на сердцебиение, давление крови и дыхание. «Обозр. психиатр.», 1898, № 11.

Бехтерев В. М. Основы учения о функциях мозга, СПб, 1905.

Богомолец А. А. Кризис эндокринологии. М., 1927.

Богомолец А. А. О вегетативных центрах обмена. М., 1928.

Богомолец А. А. Актуальные вопросы проблемы шока. Шок.— В кн.: Тр. конф. по пробл. шока. Киев, 1938, с. 5.

Богомолец А. А. К патогенезу травматических шоковых состояний. «Мед. журн. АН УРСР», т. 12, 1944, с. 13.

Бодрова Н. В. К сравнительной морфологии периферической нервной системы. «Журн. вопр. физиол.», 1952, в. II, с. 132.

Бондарь В. К., Зленко Е. Т. и Мельникова А. П. Влияние морфина на соотношение биоэлектрической активности потенциалов коры и напряжение окислительных процессов и некоторых других биохимических процессов в головном мозгу.— В кн.: Матер. XIV конф. физиол. Юга РСФСР. Краснодар, 1962, с. 35.

Борисенко Ф. Ф. Влияние морфина на моторную функцию патологического желудка. «Русск. клин.», т. 12, 1929, с. 240.

Брант Б. Д. О скополамино-морфий-эфирном наркозе. «Русск. врач», 1911, № 13, с. 519.

Бубнов М. Комплекс боли и нервно-сосудист. фактор в происхожд. первич. травмат. шока. Медгиз, 1940.

Бурденко Н. Н. Шок. «Центр. мед. журн.», т. 12, 1933, с. 394.

Бурденко Н. Н. и Смирнова Л. Г. Шок. — В кн.: Сб. тр. по пробл. шока. Киев, 1938.

Быков К. М. и Алексеев-Беркман И. А. Образование условных рефлексов на мочеотделение. Секция центральной нервной системы.— В кн.: Тр. II Всес. съезда физиол., Л., 1926, с. 134.

Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы, М., 1947, с. 51.

Вальдман А. В. Влияние аналгетиков на процессы торможения в центральной нервной системе при раздражении внутренних органов. Автореф. дисс., Л., 1957.

Вальдман А. В. Влияние аналгетиков на учащение ориентировочной реакции, Л., 1961.

Варшавский Б. А. Первая помощь при острых отравлениях (до прибытия врача), М., 1946.

Ведерников Ю. П. К вопросу о комбинированном действии симпатомиметиков и аналгетиков.— В кн.: Матер. IX Всес. конф. фарм., 1961, с. 39.

Виноградов В. М., Дьяченко П. К., Разумеев А. Н. О локализации первичного очага торможения при болевой травме и кровопотере в связи с проблемой шока. «Вестн. хирург. им. И. И. Грекова», т. 85, 1960, с. 58.

Виноградов В. М., Дьяченко П. К. Основы клинической анестезиологии. (Общая анестезиология). Медгиз, Ленингр. отделен., 1961.

Винокуров В. А. Роль грудного симпатического нерва в передаче афферентных импульсов с легких. Автореф. дисс., 1944.

Волкова В. Д. Внутривенное применение морфина в сочетании с местной анестезией.— В кн.: Вопр. обезбол., М., 1957, с. 148.

Волова С. Д. Внутривенное применение морфина в хирургической работе.— В кн.: Сб. Воен. мед. на Лен-ском ф-те. М., 1946, с. 243.

Волотухин С. И. К механизму влияния морфина на свертывание крови. «Фарм. и токс.», т. 22, 1959, с. 322.

Волынский Б. Г. О действии некоторых лекарственных веществ на кровообращение и дыхание при боли.— В кн.: Матер. IX Всес. конф. фарм., 1961, с. 48.

Ворои
зага. «Фа
Гирго
дикой Оте
(Заключен
Глазо
Глозм
кн. 4, 1949
Глозм
1950, с. 104
Горба
гайло А.
телях морф
Гордие
ка. Киев, 19
Горело
ной хирург
периоды лу
Горово
Автореф. ди
Гриншт
Гриншт
в Вел. Отеч
Гублер
на животны
Гульта
рата, гексоб
вотного. Авт
Даниле
ную нервну
1867, № 9, с
Даниле
«Физиол. ар
Даниле
шого мозга
Дерчин
нии морфия
Дзидзи
Тез. докл. V
Дзиков
ганизме. Со
Влияние ал
Туркм. гос. м
Дионес
т. 27, 1941, М
Ефет И.
реход его в
с. 856.
Закусов
ной системы
и токсик.», т.
Закусов
ординационн
морфина. «Ж
Закусов
Закусов
леморефлекс
с. 89.

Воронин Н. М. Влияние морфина на температуру коры головного мозга. «Фарм. и токс.», т. 7, 1944, с. 3.

Гирголав С. С. Методы обезболивания, применявшиеся во время Великой Отечественной войны. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг. (Заключение), т. 3, 1953, с. 529.

Глазова О. И. Отравления и первая помощь при них. 1952.

Глозман О. С. О патогенезе морфийного шока. «Арх. патол.», т. 11, кн. 4, 1949, с. 40—44.

Глозман О. С. О морфинном шоке.— В кн.: I Всес. конф. патофизиол., 1950, с. 104.

Горбашева М. П., Деньгина Н. Д., Мышкин Н. Н., Сангайло А. К. и Стрелков Р. Б. К вопросу о рациональных заместителях морфина.— В кн.: IX съезд физиол. Минск, т. II, 1959, с. 90.

Гордиенко А. Н. Основной механизм развития травматического шока. Киев, 1956.

Горелов Ф. И. Применение эфирно-морфийного наркоза при первичной хирургической обработке огнестрельных ран кишечника в различные периоды лучевой болезни. «Воен. мед. журн.», 1958, № 7, с. 53.

Горовой-Шалтан В. Л. О патогенезе морфийной абстиненции. Автореф. дисс. Л., 1943.

Гринштейн А. М. Учение о ваготонии и симпатикотонии, 1934.

Гринштейн А. М. Семиотика и патогенез каузалгии. Оп. сов. мед. в Вел. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 20, 1952, с. 403.

Гублер Е. В. Интратрахеальный наркоз с кислородом в эксперименте на животных. «Физиол. журн. СССР им. Сеченова», т. 40, кн. 6, 1954, с. 737.

Гультяев П. А. Сравнительная характеристика влияния хлоралгидрата, гексобарбитона, уретана и морфия на рефлекторную деятельность животного. Автореф. дисс., Л., 1951.

Данилевский А. Я. Исследование действия морфина на центральную нервную систему лягушки и высших животных. «Воен. мед. журн.», 1867, № 9, с. 1; № 10, с. 29.

Данилевский В. Я. Экспериментальные данные о физиологии мозга. «Физиол. арх.», т. 2, 1875, с. 128.

Данилевский В. Я. и Лавринович. К вопросу о влиянии большого мозга на дыхание. Харьков, 1892.

Дерчинский Г. Д., Сперанская-Степанова Е. Н. О влиянии морфия на мочеотделение. «Сов. лечеб. газ.», 1932, № 4, с. 220.

Дзидзишвили Н. И. Исследования по кожной рецепции.— В кн.: Тез. докл. VII Всес. съезда физиол., 1947, с. 260.

Дзиковский В. А. Влияние алкалоидов опия на обмен воды в организме. Сообщ. 1. Влияние дериватов опия на диурез у собак. Сообщ. 2. Влияние алкалоидов опия на обмен воды в организме.— В кн.: Сб. тр. Туркм. гос. мед. ин-та, т. 1, в. 1, 1937, с. 53, 67.

Дионесов С. М. Эффекты болевых раздражений. «Усп. соврем. биол.», т. 27, 1941, № 1, с. 73.

Ефет И. И. О влиянии морфия на отделение желудочного сока и переход его в дуоденум у голодных собак. «Клин. мед.», т. 12, 1934, № 6, с. 856.

Закусов В. В. О механизме изменения способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии морфина. «Журн. фармак. и токсик.», т. 6, 1943, с. 10.

Закусов В. В. Роль симпатической нервной системы в изменении субординационных отношений в центральной нервной системе при действии морфина. «Журн. фармак. и токсик.», т. 9, 1946, № 1, с. 8.

Закусов В. В. Фармакология нервной системы. Л., 1953, с. 131.

Закусов В. В. Влияние фармакологических средств на коронарные хеморефлексы.— В кн.: Матер. IX Всес. фармак. конф. Свердловск, 1961, с. 89.

Закс А. С. Проявление холиномиметического действия морфина на ранних этапах развития химической передачи нервного возбуждения. Автореф. дисс., 1948.

Зборовская И. И. К вопросу об условных корковых связях на введение морфина в организм. «Физиол. журн.», т. 17, 1939, с. 3.

Збуржинский В. К. О центральном механизме реакции мышц крыс на введение морфина. «Фармак. и токсик.», т. 16, 1953, № 3, с. 21.

Зленко Е. Т. К вопросу о влиянии условных и безусловных болевых раздражений на деятельность внутренних органов. Автореф. дисс., 1954.

Зленко Е. Т. О сравнительной реакции различных отделов центральной нервной системы на введение морфина.— В кн.: Матер. IX Всес. фармак. конф. Свердловск, 1961, с. 94.

Золотницкая С. Я. Влияние алкалоидов с пиридиновым кольцом на некоторые процессы роста и развития у растений.— В кн.: Докл. МН Арм. ССР. Ереван, т. 8, а, б, 1948; т. 2, 1949.

Ионова В. К. Клинико-морфологические изменения при морфийном шоке.— В кн.: Научн. извест. Алма-Ата, т. 16, 1960, с. 138.

Иоффе В. А. Влияние морфина на секреторную и эвакуаторную функцию желудка. «Русск. клин.», т. 9, 1928, № 49, с. 650.

Ищенко И. Н. Асимметрия артериального давления при острой внутричерепной гипертензии в эксперименте и клинике.— В кн.: Конф. посвящ. пробл. гипертонии. Киев, 1939, с. 83.

Каган Е. М. и Селецкая Г. С. Рентгенологическое изучение действия морфина на моторную и двигательную функцию желудка — В кн.: Сб. тр. ин-та рентгенолог. и радиолог. МЗО РСФСР (Вопр. рентгенолог. и радиолог.), М., т. 10, 1959, с. 14.

Казачкова Т. И. Влияние морфия и героина на периферические изменения электропотенциала слизистой желудка.— В кн.: Тр. Туркм. мед. ин-та, т. 5—6, 1951, с. 338.

Караванов А. Г. и Перельштейн А. Э. Лечение острых отравлений морфином при помощи переливания крови.— В кн.: Сб. тр., посвящ. 35-лет. врач., научн., педагог. и обществ. деят. И. И. Файншмидта, 1937, с. 199.

Карасик В. М. и Маркова И. В. Влияние морфина и его эфиров на гиперкинез, вызываемый барбитуратами. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 42, 1956, с. 33.

Каплун Э. М. и Исиченко Н. А. Влияние морфина на сосуды переживающей почки и на периферич. сосуды. «Журн. акуш. и женск. бол.», т. 11, кн. 5, 1935, с. 349.

Константинова М. М. и Граевский Э. Я. Тканевая гипоксия как механизм противолучевого защитного действия адреналина, героина и морфина.— В кн.: Докл. АН СССР, т. 132, 1960, № 6, с. 1427.

Корейша Л. А. Об участии больших полушарий головного мозга в регуляции кровяного давления и сердечной деятельности. 2 сер. нейрохирург. сов. Медгиз, 1938.

Корейша Л. А. О взаимоотношениях коры, подкорковых узлов и гипоталамической области в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.— В кн.: Нервн. регул. кровообр. и дых. М., 1952.

Криницкая Д. Я. Влияние морфина на работу желудочных желез при разных сортах пищи. «Омск журн.», 1926, № 4—5, в. 1—6, с. 17.

Кроудер. Влияние морфина, пернактона, эвита и эунаркона на дыхательный газообмен у кроликов. «Фарм. и токс.», т. 3, 1940, с. 72.

Круглов Н. А. Влияние анальгезирующих веществ на лабильность и некоторые другие функциональные характеристики нервного центра. Автореф. дисс., Л., 1955.

Круглов Н. А. Экспериментальные данные о механизме действия аминазина и мепазина на центральную нервную систему. В кн.: Тез. Всес. совещ. по пробл. механизма фармак. реакц., Рига, 1957, с. 60.

Круглов Н. А. Экспериментальные данные по влиянию депримирующих веществ различного типа действия на процессы центрального торможения.— В кн.: Матер. IX Всес. конф. фармак., 1961, с. 119.

Кругликова-Львова Р. П. Сравнительное исследование влияния промедола и морфина на рефлексы с внутренних органов. «Фарм. и токс.», т. 16, 1953, № 3, с. 8.

Кузнецов Ф. Д. Влияние морфина на мочеотделение. «Врачеб. дело», 1952, № 11, с. 1033.

Кузнецова С. Г. О влиянии болевых чувствительных раздражений на чувствительность белых мышей к некоторым лекарственным веществам. «Фарм. и токс.», т. 17, 1954, с. 48.

Лаврентьев Б. И. Морфология автономной нервной системы, 1939.

Лазарева Н. Д. Изменение ЭКГ при действии морфина и морфинно-эфирного наркоза на сенсibilизированных и нормальных собак. «Фарм. токс.», т. 17, 1954, № 2, с. 3.

Лазовский Ю. М. и Снесарев. Патологическая анатомия военно-травматического шока.— В кн.: Тр. группы № 1 по изучению шока, 1945.

Ланг Г. Травматический шок. «Клинич. медиц.», т. 20, 1942, с. 3.

Лельчицкий В. Н. Случай эффективного лечения при отравлении 0,3 г морфина. «Клин. мед.», в. I, 1947, с. 77.

Леонтьев К. Влияние алкоголя и морфина на продолжительность асфиктического процесса. Казань, 1885.

Макаров П. О. Исследование природы боли в микроинтервалах времени.— В кн.: Тр. Юбил. сесс. ЛГУ, 1946, с. 74.

Маркова И. В. Функциональная недостаточность гипотизарно-адреналовой системы новорожденных и их высокая чувствительность к барбитуратам, морфину и резерпину.— В кн.: Матер. IX Всес. фармак. конф., Свердловск, 1961, с. 152.

Машковский М. Д. и Абрамова П. Н. Фармакологические свойства изопромедола. «Фармак. и токс.», т. 19, 1956, № 3, с. 26.

Медяков Ф. С. О действии адреналина и морфина на секрецию желудочного сока свиньи. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 8, в. 2, 1939, с. 154.

Меньшаков П. Г. О влиянии морфина на диурез у некоторых с.-х. животных (лошадей и овец). «Фармак. и токсик.», 1957 (прилож. к журн. за 1956 г., Сб. реф., с. 41).

Миславский Н. А. О дыхательном центре. Дисс. Казань, 1885.

Михалева О. А. Влияние блуждающих нервов на функциональные свойства сердца у новорожденных животных (кроликов и собак). «Физиол. журн. СССР», т. 36, 1950, № 4, с. 457.

Михедько В. П. Действие морфина на сократительную способность беременной матки. «Врачеб. дело», 1942, № 10, с. 681.

Моллов Д. Об анестезировании по способу Клод Бернара. Диссертация. 1876, СПб.

Неговский В. А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М., 1960, с. 83.

Нечаев. Об угнетающем влиянии на отделение желудочного сока морфина, хлоралгидрата и раздражения чувствительных нервов. СПб, 1882.

Николаев П. Н. Коллапс и шок.— В кн.: Тр. воен. госпит. приволжск. воен. окр., т. 1, 1944, с. 9.

Никольский В. А. Медицинская помощь раненым в череп в войсковом районе. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 5, 1953, с. 130.

Орбели Л. А. Обзор учения о симпатической иннервации. «Физиол. журн. СССР», т. 15, 1932, с. 1.

Орбели Л. А. Современное состояние учения о боли.— В кн.: Воен. мед. сб. Изд. АН СССР, т. III, 1946, с. 3.

Павлов И. П. Динамическая стереотипия высшего отдела головного мозга. Собр. соч. М.—Л., т. III ч. 2, 1950, с. 244.

Павлов И. П. Условный рефлекс. Собр. соч. М.—Л., т. III, ч. 2, 1951, с. 335.

Павлов И. П. О смерти животных вследствие перерезки блуждающих нервов. О выживании собак с перерезанными блуждающими нервами. Полн. собр. соч. М.—Л., т. 1, ч. 2, 1951, с. 530.

Павлов И. П. Статьи по физиологии кровообращения и нервной системы. Полн. собр. соч. М.—Л., т. 1, кн. 2, 1951, с. 131.

Павлов И. П. Физиология и патология высшей нервной деятельности. Собр. соч. т. 3, кн. 2, 1951, с. 402.

Павлов И. П. О сосудистых центрах в спинном мозгу. Физиол. нерв. сист. Собр. соч. М.—Л., т. 3, кн. 2, 1952, с. 762.

Павленко С. М. Патогенез травматического шока.—В кн.: Воен.-ветер. практ., М., 1944, с. 14.

Петров И. Р. Лечение травматического шока. «Фарм. и токсик.», т. 15, 1952, № 4, с. 3.

Петрова Н. Г. Опыт объективной регистрации болевого ощущения в коре больших полушарий головного мозга при помощи электроэнцефалографии. «Обезбол. в хирург.» М., 1954, с. 36.

Пирогов Н. И. Отчет о путешествии по Кавказу. СПб, 1849.

Пирогов Н. И. Начало общей военно-полевой хирургии. 1865.

Полежаева А. И. Антагонист морфина и его синтетический заменитель левалорфан. «Медпромышл. СССР», 1961, № 5, с. 45.

Попов В. И. Общие принципы профилактики и лечения шока. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 3, 1953, с. 417.

Попов В. И. Современное состояние вопроса о патогенезе шока. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 3, 1953, с. 369, 378, 392.

Попов В. И. и Лепукалн А. Ф. История изучения шока. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 3, 1953, с. 313, 324.

Попова Е. В. О роли экстракардиальных нервов в механизме действия строфантина на сердце. «Журн. фармак. и токс.», 1959, № 4, с. 308.

Попова Е. В. О чувствительности к строфантину при сердечно-сосудистых заболеваниях. «Терапевт. арх.», 1960, № 12, с. 47.

Преображенский Н. А. и Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. М.—Л., 1953, с. 208.

Раевский В. С. Влияние раздражения центрального отдела блуждающего нерва на рефлекторную деятельность спинного мозга. «Бюлл. экпер. биол. и мед.», т. 6, 1938, с. 348.

Рихтер Г. А. Боль и обезболивание в свете учения И. П. Павлова. «Журн. хирург.», 1951, № 4, с. 3.

Робинзон В. Н. По поводу лечения отравленных морфием. «Врачеб. газ.», 1931, № 18, с. 377.

Розанова В. Д. Физиологические механизмы, определяющие устойчивость к морфину у собак различного возраста. «Физиол. журн. СССР», 1952, № 1, с. 75.

Ройтбак А. И. Характеристика и происхождение медленных потенциалов среднего мозга лягушки.—В кн.: Гагск. беседы, т. 1, 1949, с. 253.

Ротерзен М. Я. Случай отравления морфием 4-месячного ребенка с благоприятным исходом. «Врачеб. газ.», 1925, № 4, с. 550.

Савич В. В. Морфий или магний? «Сов. врачеб. газ.», 1935, № 10, с. 779.

Самоткин Б. А. Помощь раненым в череп в различных условиях боевых действий войск. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 5, 1953, с. 28, 29.

Сангайло А. К. Фармакология боли.—В кн.: Тр. Свердловск. мед. ин-та, в. 35, 1962.

Саумбекова М. С. О некоторых биохимических изменениях в крови и лимфе при экспериментальном морфийном шоке. Автореф. дисс. Алма-Ата, 1950.

Седина Н. С. К механизму морфийной гипергликемии.— В кн.: Механ. патол. реак., т. 9—10, 1947, с. 179.

Серебрянников С. С., Эльгардт П. Е., Цукрова Ф. М. О механизме влияния болевых раздражений на организм.— В кн. Тез. VIII Всес. съезда физиол., 1955, с. 541.

Сидоренко А. Т. Наблюдение над внутривенным гедоналовым наркозом на основании 4000 случаев.— В кн.: XIII съезд русс. хирург., 1913, с. 96.

Синицын Л. Н. Влияние морфина на реактивные потенциалы коры головного мозга при афферентной стимуляции разной модальности. «Фармак. и токсикол.», 1962, № 4, с. 387.

Смирнов А. И. и Олефиренко П. Д. К вопросу о действии морфина на центральную нервную систему. Сообщ. 1. «Казанск. мед. журн.», 1932, № 4, с. 299.

Смирнов А. И. и Шпуга Г. М. К вопросу о действии морфина на центральную нервную систему. Сообщ. 2. «Казанск. мед. журн.», 1932, № 4, с. 303.

Смирнова О. А. Воздействие фармакологических веществ — камфоры, кофеина и морфия на механизм мозга. Биохим. мозга.— В кн.: Сб. раб. каф. биол. химии. Горький, 1941, с. 108.

Соколов В. С. Динамика алкалоидности у растений. Алкал. раст СССР. М.—Л., АН СССР, 1952, с. 12.

Старков П. М. и Покровский В. М. К вопросу о корковой регуляции мочеотделения у человека. «Физиол. журн. СССР», т. 13, 1956, с. 887.

Старобинец М. Х. Влияние фенадина на условнорефлекторную деятельность мышей. «Фарм. и токсикол.», т. 15, в. 6, 1952, с. 27.

Стрельчук И. В. Клиника и лечение наркоманий. М., 1956, с. 258.

Стуккей А. Л. Обезболивание во время Великой Отечественной войны. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 3, 1953, с. 470.

Субботин М. С. Руководство по общей хирургии. СПб, в. 2, 1898.

Султанов М. Б. О влиянии морфина и героина на эвакуаторную функцию желудка животных в раннем возрасте. Изд. АН Уз. ССР, 1959, № 5, с. 33.

Танк Л. И. Выносливость организма к фармакологическим агентам в разных стадиях постнатального периода. Автореф. дисс. Л., ВИЭМ, АМН СССР, 1953.

Тейман М. С. Отравление большой дозой морфия, введенного в кровь с благоприятным исходом. «Клин. мед.», 1936, 10, с. 1542.

Тертерян А. А. Эфирно-масляно-ректальный наркоз. «Вестн. хирург. и погр. обл.», т. 7, кн. 9, 1926, с. 73.

Тибилова Б. А. Изменение паренхиматозных органов животных под влиянием действия наркотических веществ (морфина и сернокислой магнезии).— В кн.: Тр. Северо-Осет. мед. ин-та, в. 1, 1948, с. 171.

Тихонин И. Я., Касьянов И. С., Ваганова Н. Г., Кутепова М. И. Особенности течения лучевой болезни, осложненной оперативным вмешательством на органах брюшной полости при морфийно-эфирном наркозе. «Вестн. рентген. и радиол.», 1956, № 1, с. 27.

Туркевич А. М. Заменители морфина. «Фармацевт журн.», 1961, с. 3.

Турова А. Д. К вопросу о замене морфина как болеутоляющего действия. «Госпит. дело», 1943, 1—3, с. 46.

Усиевич М. А. Функциональное состояние мозговой коры и деятельность внутренних органов. «Журн. высш. нервн. деят.», т. 1, в. 1, 1951.

Ухтомский А. А. Очерк физиологии нервной системы. Центральная нервная система. Собр. соч. Л., т. 4, 1945, с. 107.

Ухтомский А. А. Физиологический покой и лабильность как биологические факторы. Собр. соч. Л., т. 2, 1952, с. 131.

Федорова З. П. Материалы о механизме возникновения морфийного шока.— В кн.: Внутриап. перелив. крови и лек. веществ. Киев, 1954, с. 109.

Филомафитский А. М. Физиологический взгляд на употреблен эфиров, хлороформа и бензина как средства, притупляющего нервную деятельность. «Воен. мед. журн.», т. 53, 1848, № 1, с. 31.

Черниговский В. Н. и Хаятин В. М. Новые данные о нервных механизмах регуляции кровяного давления.— В кн.: Нервн. регул. кр. вообращ. и дыхан. М., 1952.

Чуваев А. К. Влияние морфия на саморегуляцию изолированного сердца лягушки. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 6, 1938, с. 583.

Шевченко Ю. Г. Выработка коркового торможения боли при очаг. застойного возбуждения в коре большого мозга. «Журн. невропат. и психiatr.», т. 20, в. 6, 1951, с. 41.

Шейнис В. Н. Столбняк. Лечение. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., М., т. 2, 1951, с. 265.

Шендерович О. Р. Случай множественного неврита морфийного происхождения. «Врачеб. дело», 1928, № 11, с. 902.

Щербак А. Е. О действии некоторых нервных средств на кровообращение в мозгу. «Врач», 1890, № 4, с. 992.

Шпуга Г. М. К вопросу о действии морфия на центральную нервную систему.— В кн.: Сб. научн. тр. 1942—1944 гг. Иваново, 1945, с. 87.

Шпуга Г. М. и Бахирев И. С. К вопросу о периферическом действии морфина.— В кн.: Ивановский мед. ин-т, научн. тр., Иваново, 1946, с. 52.

Штерн Л. С. Гематоэнцефалический барьер и характер спинномозговой жидкости при травме и шоке.— В кн.: Тр. конф. по пробл. шока. Киев, 1938, с. 9.

Штыцько А. А. Отравление грудного ребенка морфием. «Врачеб. газ.», 1931, № 11, с. 860.

Шульцев Г. П. Клиника шока. Оп. сов. мед. в Велик. Отеч. войне 1941—1945 гг., т. 3, 1953, с. 397, М.

Эйленмейер А. и Солье П. Морфинизм и его лечение. СПб, 1899, с. 474.

Юников Ф. И. Лечение отравлений опиумом и морфием, растворами Kali Нурегманганис. «Врачеб. дело», 1927, № 9, с. 677.

Яворский И. Л. Случай тяжелого отравления морфием, излеченный атропином. «Журн. Врач», 1885, № 44, с. 33.

Яковлева А. И. Сравнительное морфологическое исследование действия морфина и промедола в эксперименте на кошках. «Фарм. и токс.», 1956, № 5, с. 7.

* * *

Adamson D. C. M. and Handisyde F. P. The colorimetric determination of morphine. "Quart. Journ. of Pharmacy and Pharmacol.," 1946, v. 19, No. 3, p. 350.

Amsler C. Zur Pathogenese der Gewohnung an Morphin. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1931, Bd. 161, S. 233.

Amsler C. Zur Pharmakologie und Pathogenese der Entzündung; vom Mechanismus der Herabsetzung bzw. Erhöhung der Entzündung bereichschaft durch Morphin. Zugleich ein weiterer Beitrag zur Frage der Gewohnung daran. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1933, Bd. 169, S. 246.

Anderes Dr. E. Über Morphinwirkung auf die Zirkulation. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 331.

Andrejew S. und Steppuhn O. Vagus — und Sympathicusstoffe bei Reizung des vegetativen Nerven-Systems und bei Schmerzerregung. Bull. d. Biol. de Med. Exp. 1937, v. 3, № 4.

Andrews H. L. Brain potentials and morphine addiction. Psychosom. Med. 1941, v. 3, p. 399.

And
lylormo
p. 332.
Anna
Alkaloi
Ardu
brain st
p. 76.
Arns
des Mag
Med., Wi
Baile
the cat.
Barb
Morphine
p. 308.
Basc
seitigen A
macol. et
Bellv
of codeine
Biber
gewohnter
Bicke
auf die M
1907, Bd.
Blume
kaptierten
Bodo
mechanism
Pharm. et
Boris
Morphinein
1962, v. 138
Borntr
d. Pharmac
Brown
addicts. Jou
Brown
Pub. Health
Brooks
Harold
hyperglycem
p. 226.
Calwet
de la morphi
Cannon
Cairnie
morphine or
1961, v. 17, p.
Chin Y.
evoked by s
Therap., 1961
Ciamici
der Alkaloid
Acad., Sci., I
Claude
glycemie mor
14 Батрак

Andrews H. L. and Liljegren E. J. Effect of morphine and N-Allylnormorphine on Radiation Mortality. Amer. Journ. Physiol. 1955, v. 183, N. 2, p. 332.

Annau E. und Sarkany J. Über potenzierende Wirkungen einiger Alkaloide. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 138, S. 169.

Arduini A. and Arduini M. G. Effect of drugs and alterations on brain step arousal mechanism. Journ. Pharm. a. Exper. Therap. 1954. v. 110, p. 76.

Arnsperger H. Die Wirkung des Morphins auf die motorische Funktion des Magen-Darm-Kanals des Menschen. Verhandl. des Deutsch. Kongr. f. inn. Med., Wiesb. 1910, Bd. 27, S. 333.

Bailey P. and Davis E. W. The syndrome of obstinate progression in the cat. Proc. Soc. Exp. 1942. Biol. et Med. v. 31, p. 307.

Barbour Henry L., Porter Janet A. and Seelye Joyce M. Morphine as a metabolic stimulant. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1939, Bd. 65, p. 308.

Baschford Ernest F. Untersuchungen über das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin. Arch. Internat. de Pharmacol. et de Therap. 1901, Bd. 8, S. 311.

Bellville G. W. et al. Antagonism by coffeine of the respiratory effects of codeine and morphine. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1962, v. 136, p. 38.

Biberfeld J. Ueber die Mengenverhältnisse der Hirnlipide morphingewohnter Hunde. Bioch. Ztschr., Berl. 1915, Bd. 70, S. 158, 1916, Bd. 77, S. 283.

Bickel und Pincussohn. Über den Einfluss des morphiums und Opium auf die Magen und Pankreas Saftsecretion. Sitzber. d. Berl. Akad. d. Wiss., 1907, Bd. I, S. 217.

Blume W. Über die Wirkung des Morphins auf das Rückenmark der dekaptierten Katze. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1927, Bd. 119, S. 24.

Bodo R. C., Co Tui F. W. and Benaglia A. E. Studies on the mechanism of morphine hyperglycemia. The role of the adrenal glands. Journ. Pharm. et Exp. Therap. 1937, v. 61, p. 82.

Borison H. L., Fishburn B. R., Rhide N. K. and Carthy L. E. Morphineinduced Hyperglycemia in the cat. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1962, v. 138, p. 229.

Borntrager A. Über den Übergang des Morphins in den Harn. Arch. d. Pharmacie. 1880, Bd. 17, S. 119.

Brown R. R. The effect of morphine upon the Rorschach pattern in post-addicts. Journ. Orthopsych. 1943, v. 13, p. 339.

Brown R. R. A cycle of morphine addiction. Psychological investigations. Pub. Health Rep., 1946, v. 61, p. 37.

Brooks, Ohandler Mc. C., Loodwin Robert A. and Willard, Harold N. The effect of various brain lesions on morphine — induced hyperglycemia and excitement in the cat. Amer. Journ. of Physiol. 1941, v. 133, p. 226.

Calwet L. Studie experimentale et clinique sur l'action physiologique de la morphine. Paris, 1877.

Cannon W. B. Traumatic shock. New York. 1923.

Cairnie A. B., Kosterlitz H. W. and Taylor D. W. Effect of morphine on some sympathetically innervated effectors. Brit. Journ. Pharm. 1961, v. 17, p. 530.

Chin Y. H. and Domino E. F. Effects of morphine on brain potentials evoked by stimulation of the tooth pulp of the dog. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1961, v. 132, p. 74.

Ciamician G. et Ravenna C. Über die biologische Kennzeichnung der Alkaloide in den Pflanzen. Chem. Zentralbl., 1921, Bd. 1, Berlin (C. R. Acad., Sci., 171, 836, 1920).

Claude Henri, Targowla Rene and Badonnel M. Note sur la plycémie morphinique. Encephale, 1924, v. 19, p. 423.

Coenon H. Ohnmacht, Kollaps und Schock in ihren Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Münch. Mediz. Woch., 1926, № 1—9, S. 66.

Cohnheim Otto and Modrakowski. Zur Wirkung von Morphin und Opiumpräparaten (Pontopon) auf den Verdauungskanal. Hoppe-seyler's Zeitschrift f. Physiol. Chem. 1911. Bd. 71, S. 273.

Coze L. De l'influence exercee par les medicaments sur la glycogenie. Gaz. Med. de Strasb. 1857, v. 17, 361.

Growden G. P. and Pearson M. G. The effect of morphia on the adrenaline content of the suprarenal glands. Journ. Physiol., 1928, v. 32, p. 65.

Cushing H. Reaction to posterior pituitary extract. (pituitrin) when introduced into cerebral ventricles. Proc. Nat. Acad. Sc., 1931, v. 17, p. 163.

Czapek A. und Wassermann S. Die acute Harnverhaltung, eine Wenig Beachtete Wirkung des Morphins. Deutsch. Med. Woch., 1914, Bd. 31, S. 1567.

Dammann. Über Glycosurie nach Morphin. Jahresb. d. k. Thierarzneisch. zu Hannover, 10, 100. Ab: Jahresb. u. d. Leist. d. ges. Med. 1878, v. 1, S. 625.

De Busscher L. Encore sur la pretendue desintoxication on de la morphine a laide du permanganate de potassium. Arch. Internat. de Pharm. et de Therap., 1904, v. 13, p. 309.

Derbyshire A. J., Rempel B., Forbes A. and Gambert E. F. The effect of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. Amer. Journ. Physiol., 1936, v. 116, p. 577.

Desliens L. Utilisation de la voie arterielle pour l'introduction des substances medicamenteuses. Compt. Rend. d. la Soc. Biol., 1923, v. 88, p. 176.

Dixon W. E., Heller H. Experimentelle Hypertonie durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 166, S. 265.

Donath J. Das Schicksal des Morphins im Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. d. Mensch. u. d. Thiere, 1886, Bd. 38, S. 528. Bonn.

Duchek A. Über die Behandlung des Diabets mit Opiumpräparaten. Wien. Med. Presse, 1875, Bd. 16, S. 1.

Eddy N. B. Studies of morphine, codeine and their derivatives, I. General methods. Journ., Pharm. a. Exp. Therap. 1932, v. 45, 339.

Egmond A. A. Über die Wirkung des Morphins auf das Herz. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 197.

Endo M., Kato T. Studien Bedingungen für die Exaktheit der Descretorischen Mikromethode bei der Morphinbestimmung. Jap. Journ. Med. Scien. IV Pharm., Oct., 1937, v. 10, p. 192.

Erdman. Zur Auffindung des Morphins und Strychnins bei Vergiftungen. Ann. der Chem. u. Pharmacie. 1862, Bd. 122, p. 160.

Evans A. C. J., Nasmyth P. A. a. Stewart H. C. The fall of blood pressure caused by intravenous morphine in the rat and the cat. Brit. Journ. of Pharm. and Chemother. 1952, v. 7, p. 542.

Hambourger W. E. The excitant action of morphine on the cat. Journ. Pharm. a. Exp. Ther. 1940, v. 69, p. 287.

Harmon P. M. a. Mc. Call C. M. The effect of morphine upon the denervated heart and upon the secretion of adrenin. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1929, v. 37, p. 147.

Harrison E., Wang S. C. a. Berry C. Decussations of sympathetic efferent pathways from hypothalamus. Am. Journ. Physiol., 1939, v. 125, p. 449.

Hausmann W. Zur Kenntnis der chronischen Morphinvergiftung. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52, S. 315.

Hayashi A. The fluctuation of glycogen in the nerve cells of the central nervous system of animals in morphinism. Journ. Orient. Med. 1934, v. 20, p. 41.

Hazard R., Vaille C. Recherches sur le mecanisme de l'hyperglycemie morphinique chez le lapin. Arch. Intern. de Therap., 1935, v. 52, p. 87.

Hazelton L. W. a. Koppanyi Th. The effect of central stimulants in

experimental morphine poisoning in rabbits. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1940, v. 69, p. 290.

Hemingway A. The effect of morphine on the skin and rectal temperatures of dogs as related to thermal polypnea. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1938, v. 63, S. 414.

Herman H., Morin G., Vial J. Sur l'action vasomotrice des doses infimes d'adrenaline. Compt. Rend. des Seances de la Societe de Biologie, 1936, v. 122, p. 1099.

Hess. Untersuchungen über die Wirkung von salzsauren Morphin auf Wiederkauer. Arch. f. Wiss. u. Pract. Tierth., 1901, Bd. 27, S. 233.

Hesse, Buhber u. Roesler. Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. II Mitteilung. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 158, S. 247.

Holm, Kurt. Zur Wirkung des Morphiums auf die Zusammensetzung des Blutes und den Kohlehydratstoffwechsel. Ztschr. f. d. ges. Exp. Med., 1923, Bd. 37, S. 81.

Holzknacht G., Olbert. Morphin und Magenmotilität. Münchener Medizin. Wochenschr., 1911, № 19, S. 1038.

Houde R. W., Seevers M. H., Purcell F. a. Irwin S. Effects of morphine, meperidine and methadone on reflex action time of spinal animals. Journ. Pharm. a. Exp. Ther., 1949, v. 98, p. 13.

Houssay B. A. a. Di Benedetto E. Role de l'hypophyse dans les hyperglycemies adrenalinique et morphinique du crapaud. Compt. Rend. Soc. de Biol. 1932, v. 111, p. 472.

Hausemann T. Beiträge zur Diagnostik der acuten Vergiftung mit Morphium. Deutsche Klinik, 1874, № 1, 3, 6, 10.

Gates M. The Synthesis of Ring Systems Related to Morphine. III. 5, 6-Dimethoxy-4-cyanomethyl-1,2-naphthoquinone and its Condensation with Dienes. Journ. Amer. Chem. Soc., 1950, N 1, v. 72, p. 228; 4839, N 10. The Synthesis of Ring Systems Related to Morphine. IV N-Methylisomorphinan. Journ. of Amer. Chem. Soc., 1950, v. 72, N 3, p. 1141.

Gellhorn E. u. Lewin H. Veränderungen des Blutdruckes bei physiologischen Vorgängen an gesunden und Kranken Menschen. Arch. f. Physiol., Phys. Abt., 1913, S. 225.

Gibbs O. S. a. Bobb A. The Toxicity of Morphine on the New Born Rat. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1938, v. 63, p. 30.

Githens T. S. Decerebration and the action of morphine in frogs. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 1913, v. 10, p. 40.

Goldstein L. a. Aldunate G. Quantitative electroencephalographic studies on the effects of Morphine and nalorphine on rabbit brain. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1960, v. 130, N 2, p. 204.

Gowerts W. Syndrome of premotor cortex in man: impairment of skilled and vasomotor disturbance, movements, forced grasping spasticity (no Kennedy M., Viets H., Fulton F.). Brain, 1934, v. 57, p. 69.

Grasset, Amblard. Note sur les propriétés convulsivantes de la morphine. Gaz. Hebdom. de Med. 19, 123, Ab.: Amer. Journ. Med. Sci, 84, 241. Lancet, 1882, v. I, p. 756.

Greving R. Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Seine Morphologie, Phylogenie und klinische Bedeutung. Kl. Wochen, 1928, N 7, April, 15, S. 734.

Gross E. G. a. Thompson V. The excretion of a combined form of morphine in tolerant and non-tolerant dogs. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1940, v. 58, p. 413.

Grunthal a. Hofer. Untersuchungen über akute und chronische Morphinwirkungen. Klin. Wochen. 1929, Bd. 8, S. 104, 488.

Gscheidlen R. Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Morphiums. Untersuch. a. d. Physiol. Lab. in Würzb. 2, 3 Ab.: Amer. Journ. Med. Sci. 1869, v. 58, p. 238. Über die Physiologischen Wirkungen des essigsauren Morphiums. Untersuch. a. d. Physiol. Labor. in Würzb. Leipz. 1869, 11, 1.

Guinard L. Resistance remarquable des animaux de l'espece caprine aux effets de la morphine, *Compt. Rend. Acad. d. Sc.* 1893, v. 116, p. 520.

Irwin S., Houde R. W., Bennet D. R., Hendershotta, Seevers M. N. S. Effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation, *Journ. Pharm. a. Exp. Therap.*, Febr., 1951, v. 101, p. 132.

Isenschmidt R. Über der Einfluss des Nervensystems auf die Wärmeregulation und der Stoffwechsel. *Med. Klin.*, 1914, 7.

Issekutz B. Über den Synergismus der Opium alkaloides. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1912, Bd. 145, S. 415.

Jacodj C. Zur Pharmakologie der Opiumbestandteile und neueren Opiumersatzpräparate. *München. Med. Wchnschr.*, 1912, Br. 59, S. 2316.

Jaksch, R. Über acute Morphinvergiftung. *Prag. Med. Wchnschr.*, 1897, Bd. 22, S. 477.

Faust E. S. Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. *Naunyn Schmiedeb. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Leip.* 1900, Bd. 44, S. 217.

Feldberg W. a. Paton W. D. M. Release of histamine by morphine alkaloids. *Journ. Physiol.* 1950, v. 3, p. 19.

Feldberg W. a. Paton W. D. M. Release of histamine from skin and muscle in cat by opium alkaloids and other histamine liberators. *Journ. Physiol.*, Aug. 27, 1951, v. 114, p. 490.

Fee A. R. Studies on water diuresis; effect of decerebration, anaesthesia and morphia upon water diuresis. *Journ. Physiol.*, Aug., 1929, v. 68, p. 39.

Forbers A. a. Morison B. R. Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. *Journ. Neurophysiol.*, 1939, v. 2, p. 112.

French J. D., Verzeano M., Magoun H. W. A neural basis of the anesthetic state. *Arch. Neurol. a. Psychiatr.*, 1953, v. 69, p. 919.

Freeman N. E. a. Rosenblueth A. Reflex stimulation and inhibition of vasodilators in sympathectomized animals. *Amer. Journ. Physiol.*, Oct., 1931, v. 98, p. 55, p. 454.

Fubini. Über den Einfluss der Alkaloide des Opium auf den Chemismus der Athmung. *Moleschott's Untersuch.* 1881, Bd. 12, S. 763.

Fubini S. Kasuistische und kleine Mittheilungen. Sul. passaggio della morfina nel latte della donna. *Gaz. Degli Ospit.* 1890, № 5, *Zentralbl. f. Klin. Med. Leipz.* 1890, p. 729.

Karplus J. P. u. Kreidl A. Gehirn und Sympathicus. Mitteilung Sympathicus-zentren im Zwischenhirn. *Pflug. Arch.*, 1910, Bd. 135, N 9, 10, S. 401.

Kaufmann, Asser W. Ueber die Ausscheidung des Morphins im Harn. *Bioch. Zeitschr.*, Berl. 1913, Bd. 54, S. 161.

Keasling H. H., Gross E. G., Alexander F. A. D., Ch. Hirschler a. Marshall. The effects of chronic morphine Administration on tooth pulp thresholds in dogs. *Journ. Pharm. a. Exp. Therap.* 1959, v. 126, p. 345.

Kennard M. A. Effects on EEG chronic lesions of basal ganglia, thalamus and hypothalamus of monkeys. *Journ. Neurophys.* Sept. 1943, v. 6, p. 405.

King E. E. Differential action of anesthetics and interneuron depressant upon EEG arousal and recruitment responses. *Journ. Pharm. a. Exp. Ther.*, 1956, v. 116, p. 404.

Kirk, Hamilton W. The idiosyncrasies to drug tolerance of animals as compared with man. *Proc. Roy. Soc. Med., Sect. of Therap. a. Pharmac.* April 10, 1923, v. 16, p. 43.

Kirkpatrick H. F. W. A Polarographic study of Alkaloids. *Quarterly Journ. of Pharm. a. Pharmacol.* 1945, Lond. v. 18, p. 338.

Kipp A. Some observation in treating acute morphine poisoning. *Am. Pract. a. News.* 1904, v. 37, p. 135.

Klingman G. Y. a. Maynert E. W. Tolerance to morphine. III. Effects on catecholamines in the Heart, intestine and spleen. *Journ. of Pharm. a. Exp. Therap.*, 1962, v. 135, p. 300.

K o
kunge
am H
K ö
Gifte.
K o
phinge
ation.
K o s
of the
the pro
K o s
reflex
p. 249.
K o s
phine c
pig ileu
K o s
inhibitio
Kr ä
einige A
Kra
betes. I
normale
Kreh
Wärmer
Kret
76. Cent
Krey
Kriv
tial. Jou
Kriv
done, me
Journ. of
Kron
chensch.
Krue
opium al
Kuge
Pathol. u
Kun
tal (on u
in the ra
p. 51.
Lang
fibres in
siol., Lond
Lang
Cerebral
Neurol. 19
Lansb
benden Or
Lasse
la presens
substance
p. 102.
Laisch
lectorischer

Koll a. Reffert. Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch. Versuche mit Morphin und einigen Morphinderivaten am Hund. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1938, Bd. 190, S. 687.

Kölliker A. Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. Virch. Arch. f. Path. Anat., 1856, Bd. 10, 5, 1.

Komlos E. u. Foldes L. Ausbildung bedingter Reflexe während Morphingewohnung. Development of conditioned reflexes during morphine habituation. Arch. Exp. Pathol. u. Pharm., 1956, Bd. 229, N 5, S. 463.

Kosterlitz H. W. a. Robinson Y. A. Mechanism of the contraction of the longitudinal muscle of the isolated guinea-pig ileum, caused by raising the pressure in the lumen. Journ. Physiol., Lond., 1955, v. 128, p. 8.

Kosterlitz H. W. a. Robinson Y. A. Inhibition of the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum. Journ. Physiol., Lond. 1957, v. 136, p. 249.

Kosterlitz H. W., Robinson Y. A. The inhibitory action of Morphine on the contraction of the longitudinal muscle coat of the isolated guinea-pig ileum. Brit. Journ. Pharmac. a. Chemother., 1958, v. 13, N 3, p. 296.

Kosterlitz H. W. a. Taylor D. W. The effect of morphine on vagal inhibition of the Heart. Brit. Journ. Pharmac., 1959, v. 14, p. 209.

Kräpelin. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena, 1892.

Krauss J. u. Seiner M. Die Verbrennung des Zuckers im Pancreasdiabetes. IV. Mitteilung. Das Verschwinden des Blutzuckers nach eventeration normaler und pancreas diabetischer Tiere. Bioch. Ztschr. 1914, Bd. 66, S. 56.

Krehl L. u. Isenschmid R. Über den Einfluss des Gehirns auf die Wärmeregulation, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70.

Kretschy F. Über Diabetes mellitus. Wien. Med. Woch. Bd. 23, S. 49, 76. Centralbl. f. d. Med. Wiss. 1873, Bd. 11, S. 361.

Kreyssig. Vergiftung durch Morphiumpelletum. Diss. Leip., 1856.

Krivoy W. A. The action of Analgetic Agents on Positive after Potential. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1960, v. 129, p. 186.

Krivoy W. A. a. Huggins R. Z. The action of morphine, methadone, meperidine and nalorphine on dorsal root potentials of cat spinal cord. Journ. of Pharm. a. Exp. Therap., 1961, v. 134, p. 210.

Kronig D. Schmerzlose Entbindungen im Dammersch. Deut. Med. Wochenschr. 1908, N 23, S. 993.

Krueger H., Eddy N. B., Sumwalt I. M. The pharmacology of the opium alkaloids. Publ. Health reports. Suppl. 1941, v. 165.

Kugel M. A. Hypnotika und Diurese. Naunyn-Schiedeb. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1929, Bd. 142, S. 166.

Kun E. a. Abood L. G. Action of morphine, urethane and Phenobarbital (on urethane and Phenobarbital) on the glycogen synthesis from glucose in the rat Liver "in vivo". Arch. Intern. Pharm. et de Therap., 1949, v. 58, p. 51.

Langley J. The secretion of sweat. Part I. Supposed inhibitory nerve fibres in the posterior nerve roots. Secretion after denervation. Journ. of Physiol., Lond. 1932, v. 56, N 2, p. 110.

Langworthy O. R., Curt P., Richter. The Influence of Efferent Cerebral Pathways upon the Sympathetic Nervous System. Brain. Journ. of Neurol. 1930, v. 53, S. 178.

Lansberg E. Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. Bonn., 1880. Bd. 23, S. 413.

Lasseigne J. L. Memoire sur la Possibilité, par les moyens chimiques, la presence de l'acetate de morphine chez les animaux empoisonnés par cette substance veneneuse. Ann. d. Chemie et de Physiq. Paris, 1824, v. 25, p. 102.

Laischenberger J. u. Deahna A. Beiträge zur Lehre von der reflectorischen Erregung der Gefäßmuskeln. Pfl. Arch., 1878, Bd. 12, S. 157.

Laurent A. Ueber die Zusammensetzung der Alkaloide und einiger stickstoffhaltigen Körper. Ann. der Chem. u. Pharm. Heidelb., 1847, Bd. 62, S. 95.

Leimdorfer A., Metzger W. T. Analgesia and anesthesia induced by epinephrine. Am. Journ. Physiol. 1949, v. 157, p. 116.

Lendmann F. Versuche über die Morphin-Urethannarcose. Ztschr. f. Exp. Path. u. Therap., 1910, Bd. 7, S. 725.

Lepine R., Boulud. Le sucre virtuel du sang. Arch. Intern. de Physiol., 1913, v. 14, p. 91.

Lepine R. Les glycosuries toxiques. Arch. de Med. Exp. et d'anat. Path., 1903, Bd. 15, S. 129.

Leschke. Einfluss des Zwischenhirns auf die Wärmeregulation. Zeit. f. Exp. Pathol. u. Therap., 1913, Bd. 14.

Lewinstein E. Die Morphiumsucht. 1877, p. 148.

Lim Robert K. S. The Myelencephalic Sympathetic centre and its Relation to the hypothalamic sympathetic centre.

Loecke W. Über die physiologische Beeinflussbarkeit der Sehnenreflexe und ihre Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem., 1942.

Löewy A. Zur Kenntniss der Erregbarkeit des Athemcentrums. Arch. f. d. ges. Physiol. d. Mensch. u. d. Thiere. Bonn, 1890, Bd. 47, S. 601.

Lo Monaco Giovant. La glicolisi del sangue incoagulabile da morfina. Arch. di Farm. sper., 1928, v. 45, p. 1.

Lomonosoff, Sophie. Über die Beeinflussung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Antipyretica. Ztschr. f. Exp. Path. u. Therap., 1911, Bd. 8, S. 576.

Londoa Paderi. Über die biologische Bedeutung der Alkaloide in den Pflanzen. Atti R. Accad. Lincei 1920, 10. Chem. Centr. 1930, 1.

London E. S. Die Angiostomiemethode und die mit Hilfe derselben erhaltenen Resultate. Ergeb. d. Physiol. Münch., 1928, Bd. 26, S. 320.

Loofs T. A. Ueber die Möglichkeit einer klinisch chemischen Kontrolle des Morphinismus. Bemerkungen zur Theorie der Morphin-Gewohnung. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 1922, Bd. 79, S. 433.

Ludwig C. a. Thiry. Po Cassirer. Anatomie u. Physiologie der Vasomotorischen Bahnen. 1916. Über den Einfluss des Halsmarkes auf den Blutstrom. Sitzungsber. d. Wien. Acad. 1864, Bd. 49, v. 2, S. 421.

Luisada A. Neue Untersuchungen über die Wirkung des Morphiums auf Blutgefäße, besonders Lungengefäße. Arch. Intern. Med., 1928, v. 42, s. 180.

Lyons J. J. A case of accidental poisoning by sulphate of morphia. N. Orl. Journ. M., 1869. N 29, p. 292.

Macht D. Y. a. Macht M. B. Amer. Journ. Phys., 1939, v. 126, p. 574.

Macht, Johnson, Bollinger. On the peripheral action of the opium alkaloids. Effect on the sensory nerve terminals. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1916, v. 8, p. 451.

Macht D. I. a. Mora C. F. Effect of opium alkaloids on the behavior of rats in the circular maze. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1920, v. 16, p. 219.

Macht D. I. a. Davis M. E. Responses to drugs of Vesus americanus. Amer. Journ. Physiol., 1936, v. 116, p. 105.

Madelung W. Über Mischnarkose und Kombinierte Narkose. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

Mahlo D. Über die Wirkung des Opiums auf den menschlichen Magen-Darmkanal. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Leip., 1913, Bd. 110, S. 562.

Magnus R. Die stopfende Wirkung des Morphins. II Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiol. d. Mensch u. d. Thiere. Bonn, 1908, Bd. 122, S. 210.

Magoun H. W., Ranson S. W. a. Hetherington. The liberation of adrenin and stimulation of the hypothalamus. Amer. Journ. Physiol., 1937, v. 119, p. 615.

Magoun H. W. a. Rhines R. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. Journ. Neurophysiol., 1946, v. 9, p. 165.

Magoun H. W. Physiological interrelationships between cortex and sub-cortical structures EEG. Clin. Neurophysiol., Suppl., 4, 1953, p. 163.

Marquis E. Über den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze. Arb. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. Stuttg., 1896, Bd. 14, S. 117.

Marme W. Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphin-Vergiftung. Deutsch. Med. Wochen. Berl. 1883, Bd. 9, S. 197.

Masserman J. H. Effects of morphine sulfate on hypothalamus of cat. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1939, v. 42, p. 315.

Masson H. B. Pain, anasthesia and analgesia Site of action of morphine. Anaesthes. 1956, v. 11, p. 50.

Mavrojannis. L'action cataleptique de la morphine cher les rats. Contribution a la theorie toxique de la catalepsie. Compt. Rend. Soc. de Biol., 1903, v. 55, p. 1092.

Mayer, Paul. Über die Ausscheidung und den Nachweis der Glykuronsäure im Harn. Berl. Klin. Wchnschr., 1899, Bd. 36, S. 591.

Mayer N., Mc Cowley E. L. Comparison of the influence of morphine and a morphine antagonist, N-allylnormorphine on the respiration. Fed. Proc., 1945, v. 4, p. 129.

Mc. Cawley E. L. Comparison of the influence of morphine, and morphine antagonists, N-allylnormorphine, on the respiration of the cerebrum. Fed. Proceed., 1945, v. 4, p. 129.

Mc. Donald R. K., Evans F. T., Weise V. K., Patrick R. W., Mc. Crudden, Francis H. Effect of morphine a. nalorphine on plasma Hydrocortisone levels in man. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1959, v. 125, p. 241. Über die Ausscheidung des Morphins unter dem Einfluss den Darm lokal reizender Stoffe. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 374.

Mc. Grea F. D. a. Meek W. J. The action of morphin in slowing the pulse. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1926, v. 28, p. 361.

Meihuizen S. Über den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Arch. f. d. ges. Physiol., 1873, Bd. 7, S. 201.

Meissner R. Über Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Bioch. Ztschr., 1913, Bd. 54, S. 395.

Melvin S., Newman a. Hussey Alen S. The Synthesis and Optical Resolution of 4, 5, 8-Trimethyl-1-phenanthrylacetic Acid. Journ. Amer. Chem. Soc., 1947, v. 69, p. 3023.

Mercier J., Mercier E. Etude de l'accoutumance experimental par une methode psychophysiologique (11 memoire). Etude de quelques analgesiques centraux de synthise. Ann. Pharm. Franc., 1957, v. 15, p. 106.

Mettler F. A. a. Culler E. Action of drugs on the chronic decorticate preparation. Journ. Pharm. et Exp. Ther. 1934, v. 52, p. 366.

Milne-Edwards. Note in discussion of paper by Guinard. Compt. Rend. Acad. d. Sc., 1890, v. 3, p. 983.

Mitchell S. W. On the effect of opium and its derivative alkaloids. Amer. Journ. Med. Sc., 1870, v. 59, p. 17.

Milosevic M. P. Blood Pressure Response to Intravenous Morphine in Rats. Med. Exp., 1960, v. 2, N 1, p. 22.

Mintscheff P. Über die durch Morphin bedingten oculopupiliellen Symptome beim Pferde. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., 1937, Bd. 185, S. 85.

Modakovic M. The action of morphine and morphinelike analgesics applied on the intraluminally peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum. Journ. Pharm. a. Pharmacol., 1959.

Molitor H. u. Pick Ernst P. Über Zentrale Regulation des Wasserwechsels. Die Aufhebung der diuretischen Coffein und Theobrominwirkung durch Zwischenhirnnarkose. Bioch. Zeitsch. 1927, Bd. 186, S. 130, Schmiedeb. Arch. 1925, Bd. 107, S. 180.

Molitor H. u. Latven. A. biological micromethod for the assay of analgesics. Anesth. a. Analg., 1937, v. 16, p. 127.

Morison R. S., Dempsey E. W., Morison B. R. On the propagation of certain cortical potentials. Amer. Journ. Physiol., 1941, v. 131, p. 744.

Muller L. u. Glasser W. Lebensnerven, 1924.

Naito T., Kuriaki K. Die Verteilung der Hestidin decarboxylase in verschiedenen Gebieten des Zentralnervensystems und Effecte einiger narcotica und analeptica auf die Enzymaktivität. Arch. Exp. Path. u. Pharm. 1958, Bd. 232, S. 481.

Nasmyth P. A. Factors Influencing the Effect of morphine sulfate on the ascorbic acid content of rat's adrenal gland. Brit. Journ. Pharm., 1954, v. 9, p. 95.

Naunyn B. a. Riess L. Ueber Harnsauer ausscheidung. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1869, Bd. 381.

Neresheimer E. R. Über die Höhe histologischer Differenzierung bei heterotrichen ciliaten. Arch. Protistenk., 1903, B. 2, S. 305.

Neu M. Ein Verfahren zur Stickoxydulsäuerstoffnarkose. Münch. Med. Wochen., 1910, N 36, S. 187.

Ngai S. H. Effects of morphine a. meperidine on the centrale respiratory mechanisms in the cat; the action of levalorphan in antagonising these effects. Journ. Pharmac. a. Exp. Ther., 1961, v. 131, p. 91.

Nisisita M. Über den Einfluss der grösseren Dosen Morphin auf die Atmung. Jap. Journ. Med. Sc. IV. Pharm. 1928, v. 2, p. 61.

Nisisita M. The influence of larger doses of morphine on the respiration. Okayama ig. K. W. Z. 1928, v. 40, p. 797. Ab.: Ber. über die ges. Biol., Abt. B., 1928, Bd. 47, S. 350, Pharm., 1930, v. 4, p. 29.

Nims G. F., Marshall C. a. Nielsem A. Effect of local freezing on the electrical activity of the cerebral cortex. Yale. Journ. Biol. a. Med., 1941, v. 13, p. 477.

Noe J. Action de divers poisons sur les animaux hibernants (herissons). Variabilité et spécificité des effects des substances toxiques. Arch. Ital. de Biol., 1903, v. 39, p. 234.

Nothnagel A. Ueber die Einwirkung des Morphin auf den Darm. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. u. für Klin. Med., 1882, Berl. Bd. 89, Bd. 1, Juli, S. 1.

Oberst M. S., Fred W., Lexington Ky. The determination of morphine in the urine of morphine addicts. The Journ. of Labor. a. Clin. Med., 1938, v. 24, p. 318.

Oglesby, Robert P. On the relative effects of morphia and atropia on the temperature of the body. Practitioner, 1870, v. 4, p. 27.

Olds Y. a. Travis R. P. Effects of Chlorpromazine, Merrobamate, Pentobarbital and morphine on Self-Stimulation. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1960, v. 128, p. 397.

Oliver. The efficacy of the physiological antagonisme of opium and belladonna in the treatment of poisoning as epown by analysis of 370 cases. Amer. Journ. of Med. Sc., 1876.

Otto J. G. Über den Gehalt des Blutes an Zucker und reducirender Substanz unter verschiedenen Umständen. Arch. f. d. ges. Physiol., 1885, v. 35, p. 467.

Owsjanikow F. W. Die tonischer und reflectorischen Centren Gefäss—Nerven. Ber. über die Verhand. Derk. Sachs. Gesselsch. d. Wiss. Math.-phys. Cl. Bd. 23, 1871, S. 135.

Palen. Hypodermics of coffee for morphia Vomiting and opium poisoning. New York Med. Record. 1878, S. 490.

Partes A., Svee F. Gesetzmässiger Zusammenhang zwischen Blutzucker-gehalt und Blutgerinnungszeit. Arch. f. d. ges. Physiol., 1927, Bd. 218, S. 209.

Paton W. D. M. The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine out put of coaxially stimulated guinea-pig ileum. Brit. Journ. Pharm., 1957, v. 12, p. 119.

Patton H. D., Amassian V. Thalamic relay of splanchnic efferent fibers. Amer. Journ. Physiol., 1951, v. 167, p. 815.

Pavy F. W. Cases illustrating the influence of opium and some of its constituent principles in controlling the elimination of sugar in diabetes. Cuy's Hosp. Rep., 1870, v. 15, p. 420.

Pearson A. A. Role of gelatinous substance of spinal cord in conduction of pain. Arch. Neur. Psychiat., 1952, v. 68, p. 515.

Pesce A. a. Rudiero G. Somministrazione di analgesici centrali in trawaglio di porto: azione dell N-allil-normorfina nella depressione respiratoria acuta del neonato. Gazz. Intern. Med. e Chir., 1958, v. 63, p. 2003.

Pierce J. H. a. Plant O. H. Studies in Chronic Morphine Poisoning in Dogs. II. Changes in Blood Cells and Hemoglobin during Addiction and Withdrawal. p. 359. Studies in Chronic Morphine Poisoning in Dogs. III. Blood Sugar during Tolerance and Withdrawal. p. 371. Journ. of Pharm. a. Exp. Therap., 1925, N 5, v. 35.

Pierce J. H. a. Plant O. H. Blood sugar in dogs during morphine tolerance and withdrawal. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1927, v. 31, p. 210.

Pierce J. H. a. Plant O. H. Excretion of morphine during gradually produced and prolonged tolerance to morphine in dogs. Journ. Pharm. a. Exp. 1927, v. 31, p. 212.

Plant W. T. An anomalous case of opium poisoning. New-York Med. Rec., 1877, v. 717.

Plant R. Über den Stoffwechsel bei der Warmeregulation. Zeitschr. f. Biol., 1922, Bd. 76, S. 183.

Poth G. Versuche über die Wirkung des Opiums und einiger Opium-Alkaloide auf Hausgeflügel. Diss. Leipz., 1912.

Preiswerk A. Zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus. Cor.-Bl. f. Schweiz. Aerzte, 1913, Bd. 43, S. 993.

Rasdolski I. I. I problema del dolore alla luce della teoria dell'attività nervosa Superiore. Minerva medica 44, 1, 1112.

Reale E. Secondo caso di pentaglycosuria pentosuria in un morfiomane. Riv. Clin. terap. 16, 118. Ab: Zentr. f. inner. Med. 1894, Bd. 15, S. 680.

Renault. De l'opium dans la medication tonique. These. Paris, 1876.

Rentz E. Die Verlangsamung der Herztätigkeit durch Morphin. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., 1927, Bd. 125, S. 352.

Rhode. Untersuchungen über lokalanästhetische Wirksamkeit bei Antipyreticis. Opiumalkaloiden und Salzen. Arch. f. Pathol. u. Pharm., 1921, Bd. 91, S. 173.

Rieder H. Die physiologische Dickdarmbewegung beim Menschen. Forsch. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen. Hamb. 1911—1912. Bd. 18, S. 85.

Riegel F. Ueber medicamentöse Beeinflussung der Magensaftsecretion. Zeitschr. f. Klin. Med. 1899, Bd. 37, S. 381.

Ritter F. Über das Amylon und den Zucker der Leber. Ztschr. f. rationelle Med., 1865, Bd. 24, S. 111. Reihe 65.

Roith O. Ueber die Peristaltik und Antiperistaltik des menschlichen Dickdarmes. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Jena, 1913, Bd. 25, S. 203.

Rosenbaum F. Untersuchungen über den Kohlehydratestand des thierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen, Phosphor, Strychnin, Morphin, Chloroform. Diss. Dorpat. Ab: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 15, S. 450.

Roszbach. Über die Gewöhnung an Gifte. Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 21, S. 219.

Rubsamen W. Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung von Morphin. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 227.

Schachtrypp L. Ueber die Anwendung des Amylalcohols zur Darstellung und quantitativen Bestimmung des Morphins zur Darstellung des Strychnins so wie zum Nachweise der Alkaloide bei gerichtlich chemischen Analysen. Arch. der Pharm., 1867, Bd. 172, p. 1.

Schaumann O. M. D. The paralysing action of morphine on the guinea-pig ileum. Brit. Journ. Pharm. 1955, v. 10, p. 456.

Schaumann W. Influence of Atropine and Morphine on the liberation of acetylcholine from the guinea-pig intestine. Nature (London), 1956, v. 178, p. 1121.

Schaumann O. M. D. Some new aspects of the action of morphinelike analgetics. Brit. Med. Journ., 1956, N 5001, p. 1091.

Shield A. M. Glycosuria due to morphia complicating a case of fracture of the patella. Lancet, 1901, v. 1, p. 702.

Schiff M. Untersuchungen über die motorischen Funktionen des Grosshirns. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., 1875, Bd. 3, S. 171.

Schmidt u. David. Ueber Chloroform-Sauerstoff-Narkose. Münch. Med. Woch., 1911, N 1.

Schmidt C. F. The action of respiratory Stimulant in morphine and Heroin poisoning. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1924, v. 21, p. 264.

Schmidt H. Die Leistung der Stick Oxydulnarkose in der Chirurgie. Eine vergleichende Narkosestudie zur Wiedereinführung und zum Ausbau der Lachgas-Sauerstoffnarkose in Deutschl. Arch. f. Klin. Chir., 1928, Bd. 151, S. 119.

Schmidt C. F. a. Livingston A. E. The relation of dosage to the development of tolerance to morphine in dogs. Journ. Pharm. a. Exp. Ther., 1933, v. 47, p. 433.

Schoen R. Untersuchungen über die cerebrale innervation der Atmung. I. Mitt: Atmung nach Extirpation übergeordneter Hirnteile und Angriffsorte erregender und lähmender Mittel, insbesondere des Morphins. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., 1928, Bd. 135, S. 155.

Schoen R. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Morphin und Dilauid auf das Zentralnervensystem von Kaninchen und über den Eintritt von Gewöhnung. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1929, Bd. 146, S. 81.

Schroder u. Loew. Über die Einwirkung einiger Gifte auf Ascariden. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., 1885, Bd. 19, S. 290.

Schwerts, Gottfried. Wirkung von Alkaloiden auf Pflanzen im Lichte und im Dunkeln. Diss. Erlangen, 1897.

Schwenter. Fortschritte auf d. Geb. Röntgenstrahlen, 1912, Bd. 19, S. 1, Therap. Monatsh., 1912, N 10, S. 741.

Serturner F. W. A. Über das Morphem, eine neue salzfähige Grundlage und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. Gilbert's Ann. d. Physik, 1817, Bd. 55, S. 56.

Serturner F. W. A. Über eine der furchterlichsten Gifte der Pflanzenwelt, als ein Nachtrag zu meiner Abhandlung über die Mekonsäure und das Morphem. Gillert's Ann. der Physik, 1817, Bd. 57, S. 183.

Seevers M. H. a. Pfeiffer C. C. A comparative study of analgesia produced in normal subjects by morphine, codeine, heroine, and dilauid. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1935, v. 54, p. 156.

Seevers M. H. a. Pfeiffer C. C. A study of the analgesia, subjective depression and euphoria produced by morphine, heroine, dilauid and codeine in the normal human subject. Journ. Pharmacol. a. Exp. Therap., 1936, v. 56, p. 166.

Shearman C. J. Poisoning by morphine; a case with symptoms simulating strychnine poisoning. Med. Times a. Gaz., Lond. 1857, v. 14, p. 235.

Seevers M. H. a. Shidemar T. E. Effects of morphine a. its derivatives on intermediary metabolism. I. The influence of morphine, codeine and thebaine on the activity of several dehydrogenases and on the respiration of rat cerebrum. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1941, v. 71, p. 373.

Silver S. Über die Schmerzüberempfindlichkeit durch Schlafmittel und ihre Beeinflussung. Ein Beitrag zum Mechanismus der Morphemwirkung. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1930, Bd. 158, S. 219.

Simon A. K. a. Eddy N. B. Studies of morphine, codeine and their

derivatives. V. The use of maze-trained rats to study the effect on the central nervous system of morphine and related substances. Amer. Journ. Psychol., 1935, v. 47, p. 597.

Slaughter D. a. Munsell D. W. New aspects of morphine action: (III) Cholinergic effects on pain. Journ. of Pharm. a. Exp. Therap., 1939, v. 66, p. 33.

Slaughter D. a. Munsell D. W. Some new aspects of morphine action. Effects on pain. Journ. of Pharm. a. Exp. Therap., 1940, v. 68, p. 104.

Smidt M. E. Cas d'empoisonnement par un vingtieme de grain d'opium. Cazette des Hopitaux. 1855, Paris, N 16.

Smith G. M. Opium versus Belladonna with cases of poisoning. Philad. Med. and Surg. Report. 1874, S. 831, N 21, S. 401.

Smith G. M. a. Maurice J. The synergism of morphin and the scopolamins. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1915, v. 7, p. 407.

Spiegel E. Die Zentren des autonomen Nerven-System. Berlin, 1928.

Spitta W. Ueber Morphin-Diabetes. Ztschr. f. Exp. Path. u. Therap., 1908, Bd. 5, S. 94.

Spragg S. D. S. Morphine addiction in chimpanzees. Compt. Psychol. Monogr., 1940, v. 15, p. 132.

Spritzer. Virchow's Arch. 1891, Bd. 123.

Stange O. Über kombinierte Narkose, IV. Mitteilung: über die Kombination von Morphin mit Chloroform bzw. Aether bei der Inhalationsnarkose des Kaninchens. Arch. Internat. de Pharm. et de Therap. 1913, v. 23, p. 461.

Stehle R. L. a. Bourne M. D. The effects of morphine and epher on the function of the kidneys. Arzn. of Int. Med. 1928, v. 42, p. 248.

Steinmetzer K. u. Swoboda F. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Narcotica auf die Blutzucker-Konzentration. Bioch. Ztschr. 1928, Bd. 198.

Stewart G. H. a. Rogoff J. M. The influence of morphine on normal cats and on cats deprived of the greater part of the adrenals, with special reference to body temperature, pulse and respiratory and blood sugar content. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1922, Bd. 19, p. 97.

Stierlin E. a. Schapiro N. Die Wirkung von Morphin, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Verdauungstraktus beim Menschen und beim Tieren. Münch. Med. Woch. 1912, Bd. 59, S. 2714.

Stolnicow. Ueber die Bedeutung Hydrozylgruppe (HO) in einigen Giften. Zeitschr. f. Physiol. Chem. 1884, Bd. 8, Petersburg.

Storchheim M. D., Frederic, Wauwatos, Wis. Status epilepticus treated by magnesium sulphate injected intravenously. Journ. Amer. Med. Ass., 1933, v. 101, p. 1313.

Straub. Eine empfindliche biologische Med. Reaction auf morphin. Deutsche Med. Wchnschr., 1911, Bd. 37, S. 1462.

Sulkowski E. a. Jastrowitz M. Über eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harn. Centralbl. f. d. Med. Wissen. 1892, Bd. 30, S. 337.

Takagi H., Matsumura M. a. oth. The effect analgesia on the spinal reflex activity of the cat. Jap. Journ. of Pharm., 1955, v. 4, p. 176.

Takaynagi T. Ueber das Schicksal des Morphins im Tierkörper. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., Leipzig, 1924, cii 176, S. 183.

Tamura V., Kenzo. Beitrage zur Kenntnis von Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. I. Mitteilung: über den Einfluss der umgebenden Temperatur auf die Krampferregende Morphinwirkung am Frosch. Mitt. a. d. Med. Fakult. d. k. Univ. zu Tokyo, 1920, Bd. 23, S. 189.

Targowla R. L'épreuve de la glycémie morphinique dans l'insuffisance surrenale. Presse Med., 1930, v. 38, p. 1077.

Tatum A. L., Seevers M. N. a. Collins K. N. Morphine addiction and its physiological interpretation based on experimental evidents. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1929, v. 36, p. 401.

Tauber E. Ueber das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. Leip., 1890, Bd. 27, S. 336.

Teleford Y. C. N., Papadopoulos A. Keats. Studies of Analgesic drugs. VII. Morphine antagonists as Analgesics. Journ. Pharmac. a. Exper. Therap., 1961, v. 131, p. 106.

Thyri L. Über das Verhalten der Gefässnerven bei Störungen der Respiration. Zentralbl. f. d. Med. Wiss., 1864, S. 722.

Traube L. Über periodische Thätigkeits-Ausserungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervencentrums. Centralbl. f. d. Med. Wiss., 1865, N. 56, S. 881.

Trendelenburg P. Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dunndarmperistaltik. Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmak. Leipz., 1917, Bd. 81, S. 55.

Tuckett I. L. On the production of glycosuria in relation to the activity of the pancreas. Journ. Physiol., 1910, v. 41, p. 88.

Waller, Augustus. Experiments on some of the various circumstances influencing cutaneous absorption. Proc. Roy. Soc. Lond., 1859, v. 10, p. 122.

Way E. L., Kemp Y. W., Young Y. M. a. Grassetti D. R. The Pharmacologic Effects of Heroin in relationship to its rate of biotransformation. Journ. Pharm. a. Exp. Therap. 1960, v. 129, p. 144.

Weinberg S. J. Experimentelle Untersuchungen über die zentrale Regulation der vasomotoren. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. 1935, Bd. 178, S. 397.

Weiss R. The effects of various morphine-N-allyl normorphine ratios on behavior. Arch. Intern. Pharmacodyn., 1956, v. 105, S. 381.

Wikler A. a. Masserman J. H. Effects of morphine on learned adaptive responses and experimental neuroses in cats. Arch. Neurol. a. Psychiat. 1943, v. 50, p. 401.

Wikler A. Studies on the action of morphine on the central nervous system of the cat. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1944, v. 80, p. 176.

Wikler A. Effects of morphine on somatic motor components of "sham rage" in chronic decorticated cats and dogs (Abstract) Federation Proc., 1945, v. 4, p. 141.

Wikler A. a. Frank. Hindlimb reflexes of chronic spinal dogs during cycles of addiction to morphine and methadone. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1948, v. 94, p. 382.

Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. Amer. Journ. Psychiat., 1948, v. 165, S. 329.

Wikler A. Adaptive behavior in long-surviving dogs without neocortex. Arch. Neurol. a. Psychiat. 1950, v. 64, p. 29.

Wikler A. a. Altschul S. Effects of methadone and morphine on the electroencephalogram of the dog. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1950, v. 98, p. 437.

Wikler A. The Relation of Psychiatry to Pharmacology. Baltimore, 1957.

Witkowski L. Über die Morphinwirkung. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., 1877, Bd. 7, S. 247.

Wolff, Hardy, Goodell. Studies in pain sensation II. The quantitative analysis of the action of anaghetics. Amer. Journ. Physiol., 1939, v. 126, p. 656.

Wolff, Hardy a. Goodell. Studies on pain: measurement of the effect of ethyl alcohol on the pain threshold and on the "alarm" reaction. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1942, v. 75, p. 38.

Wolf a. MacDonald. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demeral). Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1944, v. 80, p. 300.

Wolpert A. a. oth. Anesthesia. I. The effect of certain narcotics on oxidative phosphorylation. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1956, v. 117, p. 358.

Wood A. New method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. Edinb. Med. Surg. Journ. 1855, v 82, p. 265.

Wood A. Clinical lecture on the treatment of opium poisoning. Philad. Med. Times. 25. Dec., 1875, p. 145.

Wright C. Y. The inactivation of Cholinesterase by Morphine a. derivatives. Journ. Pharm., a. Exp. Therap., 1941, v. 72, p. 45.

Wright W. H., Brabander H. J. a. Hardy R. A. N-(tert-amynalkyl)-propionanilides: a new series of potent analgesics. Jr. Journ. Amer. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 1518.

Wutschitsch W. Wiener Med. Wochenschr., 1896.

Wyman Z. C. u. Tum Suden. Modification of adrenalin intoxication by adrenalectomy. Amer. Journ. Physiol., 1939, v. 126, S. 7.

Van den Eeckhout A. Au sujet des effets de la morphine appliquée on injections intra-arterielles cher le cheval. Compt. Rend. Soc. de Biol., 1923, v. 88, p. 965.

Van der Meer C. a. Van Bekkam. Internat. Journ. Radiat. Biol. a. related stud. in Physics., Chem. a. Med., 1959, v. 1, N 5.

Van Leeuwen, Storm W. a. Von Szent-Gyorgi. On scopolamine-morphine narcosis. Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1922, v. 18, p. 449.

Vezzeano. Unit activity in spinale bursts. Journ. Neuropnys., 1954, v. 17, p. 417.

Vibert. Etudes pratiques sur les injections souscutanées de morphine. Journ. de Therap., 1876, v. 1, p. 8.

Vinter Ch. A., Flataker L. Effect of Nal-lylnomorphine upon massivedeses of narcotic drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 1956, v. 93, p. 158.

Zeelen, Victorie. Über die Wirkung combinirten Opium-alkaloide. Ztschr. f. Exp. Path. u. Therap., 1911, Bd. 8, S. 586.

Zotterman. Touch, pain and tickling; an electrophysiological investigation on cutaneous sensory nerves. Journ. Physiol., 1939, v. 95, p. 1.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Предисловие</i> | 6 |
| Введение | 5 |
| I Источники получения морфина | 13 |
| II Химия морфина | 19 |
| III Внешняя картина реакции животных и человека на введение морфина | 28 |
| IV Влияние морфина на рефлекторную деятельность центральной нервной системы | 36 |
| V Действие морфина на центральную регуляцию вегетативных функций | 57 |
| Влияние морфина на зрачок | — |
| Действие морфина на центральную регуляцию дыхания | 58 |
| О влиянии морфина на аппарат кровообращения | 63 |
| Влияние морфина на желудочно-кишечный тракт | 68 |
| О влиянии морфина на обмен веществ | 76 |
| VI Судьба морфина в организме | 87 |
| VII Морфин и боль | 93 |
| VIII Морфин и шок | 108 |
| IX Морфин и наркоз | 130 |
| X Острое отравление морфином и его лечение | 152 |
| XI Морфинизм и лечение морфинистов | 173 |
| XII Показания и противопоказания к назначению морфина | 187 |
| Заключение | 189 |
| Указатель литературы | 192 |

Батрак Григорий Евсеевич

БОЛЬ, ШОК, НАРКОЗ

(О направленной стабилизации больших полушарий
головного мозга на примере морфина).

Редактор Я. Б. Максимович

Редактор издательства С. Н. Старченко

Художник Г. М. Балюн

Техредакторы В. П. Бойко, Л. А. Запольская

Корректоры В. А. Вечера, Л. Ф. Яцук

Батрак Г. Е.

БОЛЬ, ШОК, НАРКОЗ

«Здоров'я»

1965 г.

Т. П.— 1965 — 65

БФ 1574. Заказ № 141. Тираж 4300. Цена 87 коп.
Подписано к печати 28/IX 1965 г. Учетно-издат. листов
14,11 + 1 вклейка. Бумага 60×90¹/₁₆. Бумажных 6,78.
Физ. печати. листов 13,5+1 ч. вкл. = 13,56 (условн. печ. лист, 13,56).
Т. П. 1965 г. № 52.

Киевская фабрика набора Государственного комитета Совета Министров
УССР по печати, ул. Довженко, 5.

на 87 коп.
издат. листов
ажных 6,78.
н, печ. лист, 12,5.
ета Совета Министров
о, 5.

ST. JOHN.

R. E. BATTY

DOV

IL

OK

IN

PRO

3